

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1978 - N° **11**

**ETUDE D'ENSEMBLE DE 51 CONDUCTRICES
PRESUMÉES DE LA DYSTROPHIE
MUSCULAIRE DE DUCHENNE.
PERSPECTIVES DU CONSEIL GENETIQUE.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 13 Janvier 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques RICHARD

né le 27 Février 1947

à GENEVE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554224_0023

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1978 - N°

**ETUDE D'ENSEMBLE DE 51 CONDUCTRICES
PRESUMÉES DE LA DYSTROPHIE
MUSCULAIRE DE DUCHENNE.
PERSPECTIVES DU CONSEIL GENETIQUE.**



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 13 Janvier 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jacques RICHARD

né le 27 Février 1947

à GENEVE

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
M. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1922 - II

ETUDE D'ENSEMBLE DE LA CONDUCTIVITE
RESISTANCE DE LA VENTRIQUE
MUSCULAIRE DE COEUR
PERSPECTIVE DU COEUR BENTON.



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 12 Janvier 1923

par M. E. R. ALEXIS-CARREL

Docteur

René RICHARD

à la Faculté de Médecine

à GENÈVE

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine :	GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
	ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
	SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
	LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
		Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine		M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation		M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques		M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques		M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..		Président du conseil d'UER : M. le Professeur
		R. GUILLET,
		Directeur M. A. MILLON
Mathématiques		M. le Professeur E. COMBET
Physique		M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie		M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature		M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques		Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1		M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2		M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire		M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire		M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique		Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



Examineurs de la Thèse :

- . Président : Monsieur le Professeur J. FEROLDI
- . Assesseurs : Monsieur le Professeur J.M. ROBERT
Monsieur le Professeur M. TOMMASI
Monsieur le Professeur Agrégé M. ROCHET
Monsieur le Professeur Agrégé P. GUIBAUD

A MES PARENTS,

Leurs espoirs et leurs encouragements m'ont
accompagné au cours de mes études.

Qu'ils trouvent dans ce travail, un témoignage
de ma gratitude et de ma profonde affection.

A MA FEMME, A NADINE ET FABIEN

En gage de mon amour.

A MES BEAUX-PARENTS,

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

Monsieur le Professeur J. FEROLDI nous a honoré en acceptant de présider notre jury.

Nous connaissons sa compétence et sa grande culture anatomo-pathologique.

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre profond respect.

Nous avons eu la chance, au tout début de nos études médicales, de bénéficier de l'enseignement de Génétique Médicale de *Monsieur le Professeur J.M. ROBERT*. Nous le remercions très chaleureusement de nous avoir accueilli si aimablement dans son service et de nous avoir apporté son aide et ses conseils, qui nous ont été précieux pour la rédaction de ce travail. Sa présence parmi nos juges nous fait grand plaisir et nous lui en savons gré.

Monsieur le Professeur M. TOMMASI nous a fait le grand honneur de nous confier ce travail. Depuis que nous fréquentons son laboratoire, nous avons pu apprécier l'étendue de ses connaissances, son sens critique, et la richesse de son enseignement. Nous sommes fiers d'être de ses élèves. Que ce travail, qu'il a su guider par ses conseils avisés, constitue le témoignage de notre gratitude et de notre respectueuse admiration.

Nous remercions *Monsieur le Professeur Agrégé M. ROCHET* d'avoir accepté de siéger parmi nos juges. Il nous a accueilli avec bienveillance dans son laboratoire. Nous apprécions son extrême gentillesse et la qualité de son enseignement. Nous l'assurons de notre respectueux attachement.

Les travaux de *Monsieur le Professeur Agrégé P. GUIBAUD* sur le conseil génétique font autorité et montrent l'intérêt qu'il porte à cet aspect difficile de la génétique médicale. Nous espérons qu'il ne sera pas déçu par notre travail et nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté de le juger.

Nous remercions le *Docteur CARRIER*, attaché de recherches à l'INSERM, à qui nous devons notamment l'étude ultrastructurale de notre série. Sans lui notre travail serait incomplet. Nous l'assurons de notre reconnaissance pour ses conseils et son aide.

Nous devons au *Docteur KOPP* et au *Docteur PIALAT* l'étude histologique de certaines de nos observations. Nous les en remercions bien sincèrement.

La lecture de la majorité des électromyogrammes de notre série est due à *Mademoiselle BADY*. Nous connaissons sa grande compétence en la matière et la remercions vivement pour ses conseils.

L'étude enzymologique de la plupart de nos observations a été effectuée par *Mademoiselle MATTHIEU*. Nous lui en savons gré.

Monsieur le Professeur Agrégé L. LARGET-PIET, chef du service de génétique du C.H.U. d'Angers, et *Mademoiselle NIVELLON-CHEVALLIER*, responsable du centre de génétique de l'hôpital d'enfants à Dijon, nous ont autorisé à utiliser certaines de leurs observations qui font partie de notre série. Nous leur exprimons notre gratitude.

Nous n'oublions pas *Mesdemoiselles LAMBERT et BENARROUCH et Madame CHARENSOL* (techniciennes du laboratoire de Neuropathologie de l'hôpital Neurologique), *Madame BOYER* (technicienne à l'INSERM) et *Madame BURT-PICHAT* (technicienne de l'Université Lyon I). Nous les remercions de s'être chargées de la confection de nos coupes histologiques avec beaucoup de gentillesse.

Nous remercions enfin *Mesdemoiselles LABROSSE et COLLET*, secrétaires du service de Neuropathologie, les collaboratrices de *Mademoiselle BADY*, que nous espérons ne pas avoir trop dérangé, et *Madame GRILLET*, bibliothécaire de l'hôpital Neurologique, pour ses conseils bibliographiques.

- A V A N T - P R O P O S -

Ce travail est une suite à une monographie de génétique médicale rédigée par le Professeur J.M. ROBERT et le Docteur GUIBAUD, et publiée en 1966 sous le titre "*La Dystrophie Musculaire Progressive Infantile. Etude clinique, biochimique et génétique*". Elle regroupe 94 observations personnelles et 346 références bibliographiques.

Notre travail est divisé en trois parties comprenant successivement :

- . l'étude de la littérature, consacrée en majeure partie aux conductrices de la Dystrophie Musculaire de Duchenne ;
- . l'analyse de 51 observations personnelles et
- . la conclusion que nous pouvons dégager pour le conseil génétique.

- T R A V A I L -

- DU LABORATOIRE DE NEUROPATHOLOGIE DU C.H.U. DE LYON (Pr. M.TOMMASI, *Hôpital Neurologique*)
- DU SERVICE DE GENETIQUE DE L'HOTEL-DIEU DE LYON (Pr. J.M.ROBERT)
- DU SERVICE D'ELECTROMYOGRAPHIE DE L'HOPITAL NEUROLOGIQUE (Dr. Bernadette Bady)
- DU SERVICE DE BIOCHIMIE DE L'HOPITAL DEBROUSSE (Pr. J.COTTE, Dr. Monique MATTHIEU)

Châpitre I :

- G E N E R A L I T E S -

- HISTORIQUE :

En 1855, DUCHENNE de Boulogne décrivait un syndrome amyotrophique progressif, qui affectait les garçons dans certaines familles, et qui est connu depuis sous les appellations de Myopathie de Duchenne ou de Dystrophie Musculaire de Duchenne (D.M.D.). En 1861, l'auteur soulignait, comme le fera GOWERS en 1879, l'hypertrophie de certains muscles. Le caractère sélectif de la maladie chez les garçons a été attribué, par la suite, à une transmission liée au sexe. Mais dès 1930, (KRYSCHOWA et ABOWJAN), la publication d'observations de manifestations cliniques myopathiques, chez certaines parentes de myopathes de Duchenne, puis à partir de 1953 (STEVENSON), celle d'authentiques D.M.D. chez des filles ont fait suspecter une hérédité autosomique. En 1955, BECKER et KEINER individualisaient une myopathie liée à l'X, considérée jusqu'alors comme une D.M.D. à évolution lente. En 1956, KUGELBERG et WELANDER rapportaient douze cas d'amyotrophie d'origine spinale, à symptomatologie pseudo-D.M.D., et qui touchaient les deux sexes.

Ce rappel historique nous révèle donc la possibilité de quatre tableaux cliniques de type D.M.D. et nous fait entrevoir la nécessité d'une définition de la Dystrophie Musculaire, et d'une classification clinico-génétique stricte.

- DEFINITION DE LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE :

Nous nous référerons à la définition de WALTON (1961, 1962) qui réserve le terme de Dystrophie Musculaire (D.M.) aux myopathies dégénératives, primitives, progressives et génétiquement déterminées.

Cette définition nous permet ainsi d'écarter l'amyotrophie spinale infantile de KUGELBERG et WELANDER, puisque d'origine neurogène.

- ETUDE CLINICO-GENETIQUE ET CLASSIFICATION DE LA "D.M.D." ET DES CONDUCTRICES DE D.M.D. :

I - Modes de transmission génétique de la D.M.D. :

Il existe trois éventualités de transmission du gène responsable de la D.M.D. : strictement récessive liée au sexe, strictement récessive autosomique, ou les deux.

A. Conception uniciste de la transmission récessive liée au sexe :

1. La récessivité liée à l'X :

Dans ce mode d'hérédité, les gènes gonosomiques se comportent différemment chez l'homme et la femme. Chez la femme, les gonosomes X, de mêmes dimensions, se conduisent comme des autosomes, ce qui permet au gène normal d'un X de réprimer l'allèle récessif pathologique de l'X homologue.

Une femme dotée d'un tel génome est dite conductrice du gène anormal. Elle ne présente pas la maladie, mais pourra transmettre ce gène anormal à une fille, qui deviendra elle-même conductrice, ou à un garçon qui fera la maladie. En effet, chez l'homme, de formule gonosomique XY, le gène anormal se trouve sur le segment du gonosome X d'origine maternelle qui ne présente pas de correspondance avec le Y paternel beaucoup plus court. Il ne pourra donc être neutralisé, et se comportera tel un gène dominant, avec les signes cliniques et paracliniques de la maladie.

Quatre hypothèses d'union sont susceptibles de réaliser cette hérédité :

a) Union d'une mère conductrice et d'un père sain :

C'est le cas le plus habituel, qui conduit statistiquement à 1/4 de filles saines et 1/4 de conductrices, 1/4 de garçons sains et 1/4 de myopathes ; soit une chance sur deux d'avoir un myopathe ou une fille conductrice.

b) Union d'un père malade et d'une femme saine :

Cette union est hautement improbable en raison de l'évolutivité de la maladie. Les filles seront conductrices et les garçons sains.

c) Union d'une mère conductrice et d'un père malade :

Cette union est encore plus improbable que la précédente, en dehors d'une consanguinité. Dans cette éventualité, on trouvera 1/4 de filles malades ("Exceptional Female" de POLANI), 1/4 de conductrices, 1/4 de garçons sains et 1/4 de myopathes.

d) Union d'une mère et d'un père sains :

Ce cas est envisageable lors de mutation génique d'un gamète, essentiellement chez la femme dont les ovocytes présents depuis la naissance sont plus exposés aux facteurs mutagènes, ou lors de mutation génique au niveau de l'oeuf lui-même.

2. Les arguments en faveur de cette conception :

Cette conception repose sur les travaux de STEPHENS et TYLER (1951), TYLER et STEPHENS (1951), STEPHENS (1953) corroborés par ceux de STEVENSON (1953), CHUNG et MORTON (1959, 1961). A l'appui de cette thèse, nous pouvons énumérer plusieurs constatations :

- . Les études généalogiques de familles entières (WALTON, 1955, 1956b, 1966).
- . Les observations de demi-frères myopathes de pères différents (MILHORAT et WOLFF 1943, WALTON 1955).
- . L'existence d'une forme bénigne de D.M. (BECKER et KEINER 1955), présentant les mêmes rapports généalogiques que la D.M.D. (KOSTAKOW et DERIX 1937, LEVISON 1951, GUMMERBASCH 1952, LAMY et DE GROUCHY 1954, WALTON 1955-1956a, BLYTH et PUGH 1959), et dans laquelle la procréation est possible (ROTTHAUWE et KOWALESKI 1965b). PEARSON et Al. (1963) ont même rapporté l'observation de transmission de cette D.M. d'un grand-père à ses petits-fils, par l'intermédiaire de ses filles supposées conductrices, la maladie sautant une génération.

- . Les observations d'association de D.M.D. avec le syndrome de TURNER type XO ou avec mosaïque (WALTON 1956b, FERRIER et Al. 1965, JAIBERT et Al. 1966).
- . L'existence des cas sporadiques : ce sont les cas les plus fréquents de D.M.D. Leur fréquence varie selon les auteurs : 59 % (10 cas sur 17) pour MILHORAT et GOLDSTONE (1965), 50 % pour THOMPSON et Al. (1967), 6 % pour RADU et Al. (1968), 59 % (10 cas sur 17) pour BARTHELMAI et Al. (1969), 60 % pour GARDNER-MEDWIN (1970). L'étude la plus exhaustive est celle de CHUNG et MORTON (1959) avec 30 %, fréquence considérée comme faible par rapport à un taux de mutation naturelle qui serait le plus élevé de la génétique, entre 0,5 et 1 pour 10.000 selon les auteurs. Pour CHUNG et MORTON, cette constatation est un argument en faveur de la transmission liée à l'X. En effet, une affection autosomique ayant un tel taux de mutation présenterait un nombre bien supérieur de cas sporadiques (le taux de mutation de la forme autosomique serait de 0,3 pour 10.000 environ selon WARNER-KLOEPFER et EMERY 1974).

Ces cas sporadiques résulteraient d'une mutation dite "de novo" qui pourrait survenir dans deux cas :

- lors de la mutation d'un gène gonosomique au cours de la gamétogénèse :
La mère peut ainsi transmettre son X mutant à un garçon ou une fille, ce qui revient à l'union d'une mère conductrice et d'un père sain. Le père ne pourra transmettre son X anormal qu'à une fille qui deviendra conductrice.
- lors de la mutation du gène gonosomique dans l'oeuf :
En 1964, DE GROUCHY et Al. ont rapporté l'observation de jumeaux monozygotes dont un seul était affecté de D.M. pseudohypertrophique. La mère avait 80 % de chance de n'être pas conductrice d'après les examens paracliniques. On peut donc envisager une mutation génique lors de la première mitose de l'oeuf, ou une délétion minime non objectivable.

Un exemple de mutation "de novo" nous est révélé par HANSON et Al. (1968) qui ont découvert fortuitement une "conductrice sporadique" de D.M.D., alors qu'ils recherchaient des témoins pour déterminer les valeurs normales des créatine-phospho-kinases chez les femmes. Cette jeune fille, sans antécédents familiaux de D.M., cliniquement saine, présentait des taux de C.P.K. très élevés, un E.M.G. myogène, et en microscopie électronique des altérations histologiques de dystrophie musculaire. La probabilité était très forte que les anomalies décrites se rapportent à un état de conductrice de D.M.D.

B. Conception uniciste de la transmission récessive autosomique :

Dans ce mode d'hérédité, les parents doivent être hétérozygotes pour le gène pathologique récessif situé sur un autosome, état favorisé par la consanguinité. Les garçons et les filles peuvent être myopathes.

La conception repose sur les observations de cas féminins (STEVENSON 1953, LAMY et DE GROUCH 1954). Elle a été soutenue par SKYRING et Mc KUSICK (1961) MILLER et Al. (1962) qui expliquent la majorité de cas masculins par une influence du sexe.

WALTON (1969) considère que plusieurs des premiers cas décrits correspondent à une maladie de KUGELBERG et WELANDER, de même que les observations

suivantes (STEVENSON 1955 cas D.58, BLYTH et PUGH 1959, DUBOWITZ 1960, JOHNSTON 1964). Il est impossible de l'affirmer, car les observations manquent de données E.M.G. et histopathologiques. Les seuls cas acceptés par WALTON, comme d'authentiques D.M. à hérédité autosomique récessive, sont ceux de KLOEPFER et TALLEY (1958, généalogie n.1), JACKSON et CAREY (1961), WALTON (1955, cas D.11 et D.16).

C. Hétérogénéité génétique :

Synthèse des deux théories unicistes, elle procède des conclusions de DE GROUCHY (1953) et de LAMY et DE GROUCHY (1954) sur l'étude de 102 familles regroupant 160 myopathes : 9 cas sur 10 répondraient à l'hérédité liée au sexe contre 1 sur 10 à l'hérédité autosomique, le type d'hérédité n'ayant aucune valeur pronostique. WARNER-KLOEPFER et EMERY (1974) observent une variation de ces pourcentages selon les régions et les auteurs (comme l'ont constaté BEN-HAMIDA et MARAKCHI (1977) en fonction du nombre de mariage consanguins par région, lors d'une étude portant sur 33 formes liées au sexe et 31 autosomiques en Tunisie). A partir de différents travaux, dont ceux de DE GROUCHY (1953), LAMY et DE GROUCHY (1954), WALTON (1955), MILHORAT (1961), ils établissent une moyenne de six formes liées au sexe pour une autosomique.

II - Classifications des D.M. liées au sexe et autosomique, de type D.M.D. :

Ces classifications diffèrent sensiblement les unes des autres. Pour ADAMS (1975) il existe une myopathie familiale généralisée, comprenant une forme sévère dite de Duchenne et une forme bénigne dite de Becker. DUBOWITZ et BROOKE (1973) et KENNETH et Al. (1970) distinguent la D.M.D., le plus souvent liée au sexe, et la D.M. de Becker liée à l'X.

Pour WALTON (1969) WALTON et GARDNER-MEDWIN (1974) le cadre de la D.M.D. tel qu'on l'envisageait autrefois est décomposé en trois D.M. différentes :

- . la D.M. de Duchenne, grave et liée à l'X,
- . la D.M. de Becker, bénigne et liée à l'X et
- . une D.M. autosomique récessive simulant la D.M.

mais s'en différenciant pas ses caractéristiques cliniques (tableau 1) et la fréquence de la consanguinité. WALTON considère la D.M. de Becker comme une entité, en raison de travaux antérieurs démontrant que cette myopathie n'est pas un degré de gravité de la D.M.D. (BECKER 1957, DREIFUSS et HOGAN 1961, BECKER 1962, MOSER et Al. 1964, MABRY et Al. 1966, ROTTHAUWE et KOWALESKI 1965b, EMERY et DREIFUSS 1966).

Une preuve de cette différence nous est apportée par IONASESCU et Al. (1973 b), dont l'étude révèle que la synthèse des protéines ribosomales musculaires diverge notablement entre les deux D.M. (tableau 2).

Pour notre travail, nous nous tiendrons à la classification de WALTON, en traitant de la D.M.D., telle qu'il la conçoit, c'est à dire grave et liée à l'X.

LES DIFFERENTS TYPE DE D.M.		La D.M. de DUCHENNE : Grave	La D.M. de BECKER : Bénigne	La D.M. simulant la D.M.D. : Grave
MODE DE TRANSMISSION		Récessive liée à l'X	Récessive liée à l'X	Récessive autosomique
SEXE		Garçons - parfois, sujets de morphotype féminin - (syndrome de TURNER)	Garçons	Garçons et filles
AGE DE DEBUT		Habituellement avant 4 ans parfois jusqu'à 7 ans	Entre 15 et 25 ans	Entre 5 et 10 ans, parfois dès 2 ans et jusqu'à 14 ans
SIGNES	Atteinte symétrique de la ceinture pelvienne	+	+	+
	Pseudohypertrophie notamment des mollets	+	+	+
CLINIQUES	Troubles cardiaques	Habituels	Exceptionnels	Rares
	Contractures musculaires	Habituelles	Rares	Fréquentes
EVO-LUTION	Arrêt de la marche	Dans les dix années qui suivent le début de la maladie	25 ans ou plus, après le début des signes	En moyenne vers 20 ans. Parfois vers 15 ans et jusqu'à 43 ans (un cas)
	Décès	En moyenne entre 15 et 20 ans, parfois au cours de la troisième décennie	Après la quatrième décennie en général, parfois la durée de vie est normale	En moyenne entre 25 et 30 ans

- Tableau n° 1 : COMPARAISON DES CRITERES GENETIQUES, CLINIQUES ET EVOLUTIFS DES D.M. DE DUCHENNE, DE BECKER, ET AUTOSOMIQUE SIMULANT LA D.M.D.

D.M. = dystrophie musculaire
+ = présente

	CONCENTRATION EN RIBOSOMES	DISTRIBUTION SUR GRADIENT DE SUCROSE	INCORPORATION DES AMINOACIDES		PROTEINES SYNTHETISEES SUR RIBOSOMES SEDIMENTES	
			Monomères	Fractionnés	Non collagène	Collagène
D.M.D.	Normal	Anormal	Bas	Haut	Bas	Haut
D.M.B.	Bas	Normal	Haut	Haut	Normal	Haut

D.M.D. = Dystrophie Musculaire de Duchenne
D.M.B. = Dystrophie Musculaire de Becker

- Tableau n° 2 : COMPARAISON DE LA SYNTHÈSE DES PROTEINES RIBOSOMIALES MUSCULAIRES DANS
LES D.M. DE DUCHENNE ET DE BECKER (d'après IONASESCU et AL. 1973 b).

III - Classifications des conductrices de la D.M.D. : d'après la généalogie et la clinique chez le myopathe.

Par définition, une conductrice d'une anomalie génétique est une femme porteuse d'un gène récessif anormal sur l'un de ces deux chromosomes X.

Il est nécessaire de classer les conductrices de D.M.D., car la généalogie d'une famille ne permet pas toujours d'affirmer qu'une femme soit porteuse de l'anomalie. Il y a actuellement deux types de classification possible : en deux et trois groupes. Nous allons les développer :

A. Classification en deux groupes :

Ce mode de classification suppose que la sélection entre la D.M.D. et la forme autosomique pseudo-D.M.D. est parfaite, et que toutes les femmes étudiées sont des conductrices potentielles. C'est la classification adoptée par HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1971).

1. Conductrice connue ("know carrier" des anglo-saxons) :

- a) femme ayant un fils et un parent mâle myopathe, du côté maternel,
- b) femme ayant plus d'un fils myopathe sans autre cas dans la parenté.

2. Conductrice possible ("possible carrier" des anglo-saxons) :

Femme ayant un fils malade sans autre cas dans la parenté, ou parenté maternelle de myopathe (S).

B. Classification en trois groupes :

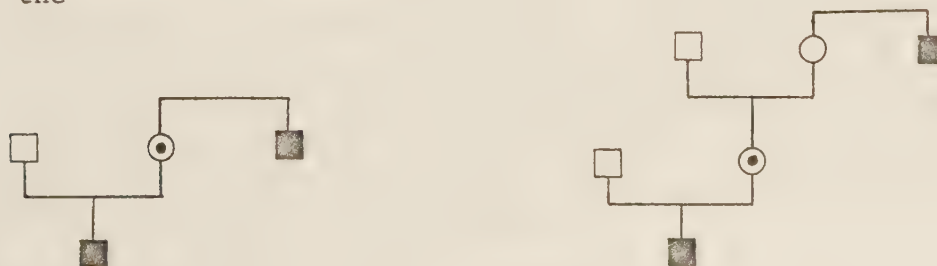
Cette classification nous semble plus justifiée, car, malgré un tri clinico-génétique sévère, l'éventualité existe, qu'une forme autosomique soit considérée comme liée à l'X.

Nous avons opéré une synthèse à partir des articles de PEARSON et Al. (1963), PEARCE et Al. (1964b), MILHORAT et GOLDSTONE (1965), THOMPSON et Al. (1967), EMERY (1969b), WALTON (1969), WALTON et GARDNER-MEDWIN (1974), en y ajoutant quelques notes personnelles.

1. Conductrice sûre ("definite carrier" des anglo-saxons)

Lorsque la généalogie permet d'affirmer l'hérédité liée au sexe :

- a) femme ayant au minimum un fils et un frère ou un oncle maternel myopathe



□ garçon

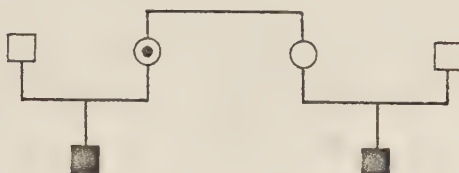
○ fille

■ myopathe

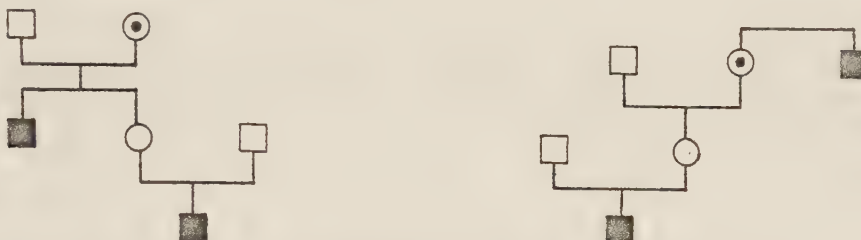
⊙ conductrice

● fille myopathe

- b) femme ayant un fils myopathe et une soeur dont un fils présente les mêmes symptômes



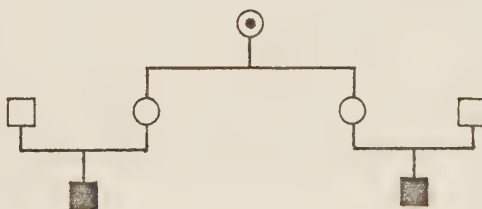
- c) femme dont un fils ou un frère et un petit-fils (enfant de sa ou d'une de ses filles) sont myopathes



- d) femme ayant plusieurs fils myopathes de pères différents



- e) femme ayant plusieurs petit-fils (fils de de ses filles) myopathes



2. Conductrice vraisemblable ("probable carrier" des anglo-saxons)

Le terme français probable nous a semblé insuffisant, car il fait intervenir un facteur de probabilité variable selon les risques qu'une femme a d'être conductrice. Nous lui avons préféré le terme "vraisemblable" ayant un sens de forte probabilité à nos yeux. Ce cas s'envisage lorsque le mode de transmission (autosomique ou récessif) ne peut être affirmé par la généalogie ou l'étude clinique.

- a) femme ayant plus d'un fils myopathe sans autre cas dans la parenté



- b) femme dont les enfants garçon(s) et fille(s) présentent la myopathie, sans autre cas dans la parenté. Ces filles myopathes peuvent en effet correspondre à des conductrices à symptômes cliniques, comme nous le verrons au chapitre suivant.



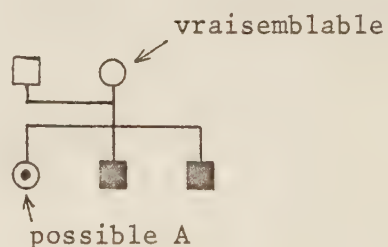
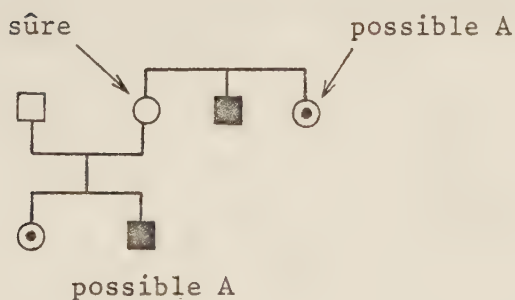
- c) femme myopathe isolée, qui peut être une conductrice à symptômes cliniques.

3. Conductrice possible :

Ce groupe, quantitativement le plus important, doit être divisé en deux sous-groupes tenant compte du risque d'être conductrice dans la parenté féminine du côté maternel.

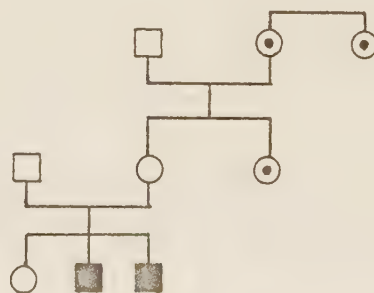
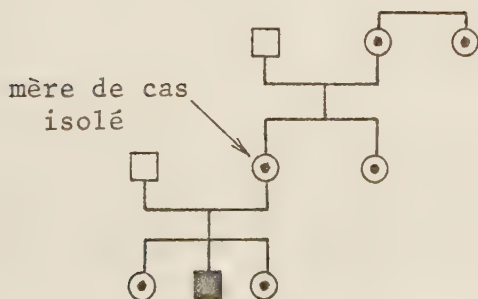
a) sous-groupe A :

Il comprend toutes les parentes maternelles de conductrices sûres, et les filles de conductrices vraisemblables



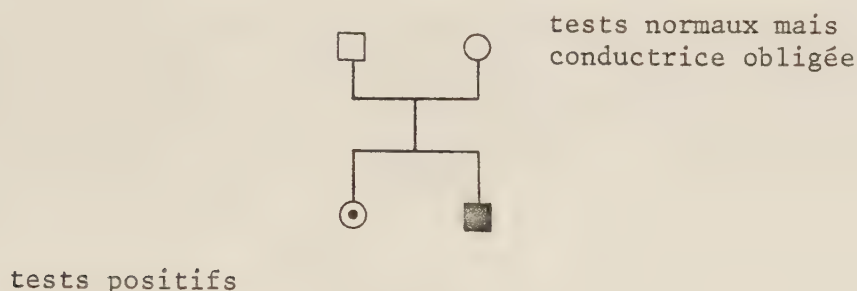
b) sous-groupe B :

Il comprend les mères et les parentes maternelles de cas isolés, et les parentes maternelles de conductrices vraisemblables à l'exception de leurs filles.

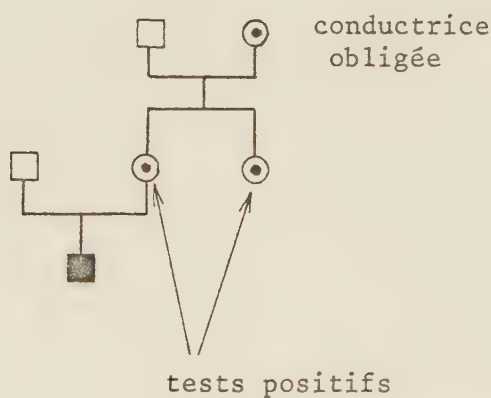


A ces trois groupes nous en avons ajouté un quatrième, formé par les conductrices que nous avons appelé "conductrices obligées". Ces femmes, parentes maternelles de conductrices authentifiées par les tests de dépistage, n'ont subi aucun de ces tests ou les ont subi mais sans résultat positif. Elles sont cependant considérées comme porteuses du gène mutant, en raison de leur filiation directe avec leurs parentes conductrices. En voici deux exemples types, dans deux familles où existent un cas sporadique de D.M.D. :

1. Les tests de dépistage sont normaux chez la mère du myopathe et positifs chez la soeur. La mère est donc obligatoirement conductrice.



2. La mère du myopathe et la soeur de cette femme présentent des tests de dépistage positifs. La grand-mère maternelle du myopathe est donc obligatoirement conductrice.



- CONCLUSION :

Nous pouvons définir la D.M.D., comme étant une D.M. à hérédité liée à l' X , à début précoce (en général avant 5 ans), et à évolution progressive conduisant à l'arrêt de la marche en général entre 10 et 15 ans et à l'exitus au cours de la deuxième décennie.

Son traitement est purement symptomatique et répond à trois impératifs très stricts, à savoir qu'il doit être ininterrompu du vivant du malade, que toute thérapeutique stéroïdienne peut être catastrophique et qu'une immobilité prolongée, notamment après chirurgie ou fracture, peut occasionner

un arrêt précoce de la marche. La thérapeutique associe les médicaments énergétiques et vasodilatateurs, à la physiokinésithérapie pour réduire au maximum les déformations squelettiques, améliorer la fonction respiratoire, et conserver la marche le plus longtemps possible. Une publication récente (FOLKERS et Al. 1974), reposant sur une expérimentation chez la souris (ZUCKERMANN et Al. 1968), proposait l'utilisation, au stade préclinique de la maladie, de l'hexahydrocoenzyme Q4, qui provoquait une réduction significative des taux de créatine-phospho-kinase chez les deux jeunes myopathes étudiés. La réduction des taux de créatine-phospho-kinase a également été obtenue chez 11 myopathes de Duchenne soumis à un "traitement" par le diéthylstilboestrol (CONEN et MORGAN 1976).

En ce qui concerne les conductrices, nous avons adopté la classification en trois groupes, plus proche de la génétique. Cependant, certains auteurs utilisent la classification en deux groupes, nous en tiendrons compte lors de résultats statistiques. Pour la facilité et la clarté de l'exposé, nous qualifierons de conductrice toute femme examinée au titre du conseil génétique, sauf lorsque nous spécifierons leur qualité :

- . sûre = S
- . vraisemblable = V
- . connue (sûre plus vraisemblable) = C
- . possible de type A (pA) et de type B (pB)

Chapitre II :

- L E S M A N I F E S T A T I O N S C L I N I Q U E S

C H E Z L E S

C O N D U C T R I C E S D E D . M . D . -

La première observation de manifestations cliniques, chez des conductrices de D.M.D., semble être celle de DAVIDENKOW et KRYSCHOWA (1930). Les auteurs remarquent quelques signes myopathiques chez des femmes et signalent leur sévérité moindre que chez le garçon. KRYSCHOWA et ABOWJAN (1934) décrivent une famille où sept garçons sont affectés de D.M.D., et une conductrice présente une hypertrophie asymétrique des mollets. Depuis ont été décrites diverses manifestations cliniques chez des conductrices que nous appellerons à symptômes cliniques (SIDLER 1944, LEVISON 1951, DEMOS 1957, CHUNG et Al. 1960, GARCIA del RIO 1960, DUBOWITZ 1963 a et b, EMERY 1963, FRASER 1963, EMERY et LEE 1964, MOSER et Al. 1964, PEARCE J.M.S. et Al. 1964 b, WALTON 1964, EMERY 1965a, MILHORAT et GOLDSTONE 1965, MURPHY et Al. 1965, EMERY 1966, PEARCE G.W. et Al. 1966, THOMPSON et Al. 1967, IONASESCU et Al. 1968, BECKMAN et Al. 1969, THOMSON 1969, MOSER et Al. 1971, BENKO et Al. 1971, GARDNER-MEDWIN et Al. 1971, HAUSMANOWA PETRUSEWICZ et Al. 1971, ZATZ et Al. 1973, MOSER et EMERY 1974, GOMEZ et Al. 1977).

I - LES MANIFESTATIONS CLINIQUES :

Le tableau 3 nous donne une revue sommaire des constatations cliniques observées par certains auteurs. Les signes habituels sont la pseudohypertrophie des mollets, la faiblesse musculaire et les troubles vasomoteurs des extrémités. Des tableaux cliniques voisins de la D.M.D. du garçon et de D.M. des ceintures ont été décrits.

A. LA PSEUDOHYPERTROPHIE MUSCULAIRE :

1. Les mollets :

La pseudohypertrophie des mollets est observée chez 80 % des conductrices à symptômes, d'après WALTON et GARDNER-MEDWIN (1974). Le muscle est de consistance ligneuse comme dans la myopathie du garçon. L'asymétrie entre les deux mollets est fréquemment retrouvée, et ceci a son importance. En effet, dans la D.M. des ceintures, la pseudohypertrophie est présente dans 30 % des cas, (WALTON et GARDNER-MEDWIN, 1974) et le diagnostic différentiel entre conductrice à symptômes et D.M. des ceintures chez une femme peut se poser. Le caractère asymétrique de l'hypertrophie serait plus spécifique des conductrices, et le caractère symétrique, de la D.M. des ceintures (KRYSCHOWA et ABOWJAN 1934, CHUNG et Al. 1960, DUBOWITZ 1963a, EMERY 1963, MURPHY et Al. 1965).

2. Les autres muscles : rare.

B. LA FAIBLESSE MUSCULAIRE :

Elle est souvent observée aux membres inférieurs et à la ceinture pelvienne. Elle peut se manifester de différentes façons : diminution de la force musculaire, difficulté à monter les escaliers, à se relever d'une chaise, à passer de la position couchée à la position debout, fatigabilité rapide lors d'un effort modéré (marche par exemple), propension à chuter

- Tableau n° 3 : LES SIGNES CLINIQUES HABITUELLEMENT OBSERVES CHEZ CERTAINES CONDUCTRICES

AUTEURS	Date	Type de conductrices			FAIBLESSE MUSCULAIRE		CRAMPES		PSEUDOHYPERTROPHIE			TVE	SIGNES PLUS RARES
		S	V	P	Gravité ou Localisation	nb de femmes	Muscles	nb de femmes	M	Q	Asymétrie		
KRYSCHOWA et ABOWJAN	1934	1							1		1		
DEMOS	1957	X	X									X	
DUBOWITZ	1963a	1						mollets	1	1	1		
MOSER et Al.	1964	3											Signes de type DM des ceintures
MILHORAT et GOLDSTONE	1965	1	2			3				3			Signes de type DM des ceintures chez la conductrice sûre
EMERY	1965a	3				2				3			
EMERY	1966		1	1						2			
PEARCE et Al.	1966	1								1	1		
THOMSON	1969	1								1			
BENKO et Al.	1971		2		Importante	2							
GARDNER-MEDWIN et Al.	1971	4	(S + V)		modérée	1			4				Tableaux moyopathiques chez les 6
MOSER et Al.	1971	3		3		6			3				
IONASESCU et Al.	1973a	2							2				
MOSER et EMERY	1974	11	11		M.S. M.I.	11 20			18		14		Participation faciale chez 2 femmes. Signes de DM de Duchenne et des ceintures.
GOMEZ et Al.	1977	2			Importante	1			2				
S = conductrice sûre V = conductrice vraisemblable P = conductrice possible M = mollet Q = quadriceps TVE = troubles vasomoteurs des extrémités MS = membre supérieur MT = membre inférieur													

facilement. La notion de performances sportives médiocres à l'âge scolaire, notamment à la course et au grimper de corde (qui nécessite une bonne musculature pelvienne) est parfois retrouvée à l'interrogatoire.

Comme pour la pseudohypertrophie, le caractère asymétrique est plus en faveur de la D.M.D.

C. LES CRAMPES ET CONTRACTURES :

Elles sont souvent localisées aux mollets où elles sont parfois associées à la pseudohypertrophie. Leur caractère asymétrique plaide pour la D.M.D.

D. LES TROUBLES VASOMOTEURS DES EXTREMITES :

DEMOS (1957) a remarqué chez les conductrices sûres de D.M.D., l'apparition précoce de troubles vasomoteurs des extrémités et la fréquence élevée de syndromes de Raynaud chez les conductrices sûres et probables (59 %).

La mesure du temps de circulation sanguine périphérique, effectuée chez ces femmes, était considérablement réduite pour la moitié d'entre elles, alors qu'elle était parfaitement normale chez leur conjoint (DEMOS et Al. 1961, SCHAPIRA et Al. 1962).

E. LE TABLEAU CLINIQUE VOISIN DE LA D.M. DES CEINTURES :

De tels cas sont rapportés par quelques auteurs (MOSER et Al. 1964, MILHORAT et GOLDSTONE 1965, MOSER et EMERY 1974). Ce tableau clinique est moins grave que le suivant.

F. LE TABLEAU CLINIQUE VOISIN DE LA D.M.D. CHEZ LE GARÇON :

MOSER et EMERY (1974) ont relevé deux cas de conductrices chez qui les signes cliniques se majoraient d'une participation faciale. D'autres conductrices présentaient un tableau sévère avec hyperlordose, démarche dandinante sur la pointe des pieds, relever myopathique, atteinte glutéale, relever myopathique (signe de Gowers), troubles cardiaques, infections respiratoires. Les réflexes ostéotendineux étaient généralement respectés, parfois diminués ou abolis, allant quelquefois de pair avec la diminution ou l'abolition de la contraction idiomusculaire.

Il faut noter toutefois que l'évolution n'est jamais aussi péjorative que chez le garçon.

II - LEURS PARTICULARITES :

Les manifestations cliniques sont donc très diverses dans leur nombre et leur sévérité. Quelques particularités sont à noter :

A. L'évolution des signes :

Pour MOSER et EMERY (1974), un début précoce avant quinze ans serait synonyme d'une plus grande sévérité clinique et évolutive.

EMERY (1965a) notait, chez deux conductrices sûres, la stabilisation des signes de D.M. après huit à dix ans d'évolution.

B. Les cas familiaux :

Il existe des familles où sont observées plusieurs conductrices à symptômes, toujours au premier degré de parenté (mère et fille(s), ou soeurs). Sur les 22 conductrices sûres et probables de leur étude, MOSER et EMERY en rapportent 10 cas dans 4 familles. MURPHY et Al. (1965) décrivent une famille où une conductrice sûre et l'une de ses soeurs manifestent des signes de D.M. MILHORAT et GOLDSTONE (1965) examinent deux soeurs conductrices probables, présentant une faiblesse musculaire et une hypertrophie des mollets. GOMEZ et Al. (1977) rapportent l'observation d'une mère et de ses deux filles, jumelles monozygotes : la mère présente une hypertrophie des mollets, et une fille un tableau myopathique sévère avec gros mollets et atteinte de la ceinture pelvienne, alors que la seconde fille est cliniquement saine.

MOSER et EMERY (1974) ont étudié la prévalence de leurs cas familiaux, au premier degré de parenté, par rapport à une large population de conductrices sûres à symptômes, et l'ont trouvée significative ($P < 0,001$). Ces auteurs supposent qu'interviennent des facteurs familiaux génétiques ou environnementaux, qui conditionneraient le phénotype terminal de ces femmes. Le facteur génétique se vérifierait dans le cas d'une parenté au deuxième degré entre conductrices à symptômes. Son origine est hypothétique : modification du gène de la D.M.D. ou action de plusieurs gènes autosomiques et/ou gonosomiques, peut-être par interférence du milieu extérieur.

C. Le pourcentage de conductrices sûres à symptômes :

Le tableau 4 nous révèle que 11 % (27 sur 244) seulement des conductrices sûres de D.M.D. présentent des symptômes de D.M. Ce petit pourcentage, et la variabilité des signes et de leur sévérité sont à noter, car nous y reviendrons dans la pathogénie.

III - REMARQUES :

A. La spécificité des signes cliniques isolés :

Il va de soi que les signes isolés ont peu de valeur, même dans un contexte familial de D.M.D. La pseudohypertrophie des mollets, si elle est bilatérale, la faiblesse musculaire, les crampes, les troubles vasomoteurs des extrémités peuvent se manifester dans la population générale. Ils peuvent relever de facteurs constitutionnels personnels, familiaux, ou ethniques, de désordres métaboliques ou d'une maladie générale. HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1968) ont examiné des conductrices notamment la pseudohypertrophie, la faiblesse musculaire, et la scoliose, sans jamais trouver deux de ces signes associés.

- Tableau n° 4 : *INCIDENCE DES CONDUCTRICES A SYMPTOMES*

CLINIQUES CHEZ LES CONDUCTRICES SURES

<i>AUTEURS</i>	<i>DATE</i>	<i>Nombre de conduc- trices sûres examinées</i>	<i>Nombre de conduc- trices sûres à symptômes cliniques</i>
KRYSCHOWA et ABOWJAN	1934	1	1
DUBOWITZ	1963a	1	1
PEARCE J.M.S. et Al.	1964b	7	0
MILHORAT et GOLDSTONE	1965	14	1
EMERY	1965a	36	3
PEARCE G.W. et Al.	1966	8	1
THOMPSON et Al.	1967	22	1
IONASESCU et Al.	1968	12	0
THOMSON	1969	11	1
BECKMANN et Al.	1969	8	2
MOSER et Al.	1971	20	3
MOSER et EMERY	1974	101	11
GOMEZ et Al.	1977	3	2
TOTAL		244	27

Nous pensons donc qu'il faut les prendre en compte seulement si au moins deux signes sont présents, ou si les examens paracliniques confirment l'état de conductrice.

B. La mesure du périmètre des mollets :

La mesure s'effectue avec un mètre ruban. Il nous semble intéressant de calculer le rapport obtenu, en mesurant les tours de mollets et de cuisses 10 centimètres de part et d'autre des genoux chez l'adulte, et laissé à l'appréciation personnelle chez l'enfant.

Ce rapport $R = TC/TM$, doit être déterminé dans la population générale normale en fonction du sexe, de l'âge, ce qui permettrait de déterminer un chiffre moyen et une dérivation standard. Il serait ensuite commode de s'y reporter pour évaluer une amyotrophie ou une hypertrophie.

C. Les dysgénésies gonadiques :

Nous avons vu, au chapitre précédent, l'association possible de D.M.D. et de syndrome de Turner. Il est donc tout aussi possible que certaines "conductrices à symptômes" soient des cas de pseudohermaphrodisme mâle ou de pseudohermaphrodisme vrai affectés par la D.M.D.

La présence de cycles menstruels est donc à rechercher chez une conductrice ayant plus de 15 ans. En cas d'aménorrhée primaire, il conviendrait de pratiquer un examen gynécologique et de prévoir un caryotype.

IV - LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Ces signes cliniques n'ont aucune spécificité, et il convient de les différencier au mieux de ceux rencontrés dans d'autres tableaux myopathiques chez des femmes. Quelques petites variantes sont à retenir :

A. Avec la D.M. des ceintures :

Nous avons vu l'importance du caractère asymétrique des signes cliniques, plus caractéristique de la D.M.D.

B. Avec la D.M. autosomique pseudo-D.M.D. :

Le cas est envisageable dans le groupe des conductrices vraisemblables. L'âge de début et l'évolutivité de la maladie du garçon, ou des garçons, sont à rechercher scrupuleusement. Lorsqu'il n'y a pas de garçons myopathes dans la famille, les examens paracliniques que nous allons décrire, dans les prochains chapitres, permettent parfois le diagnostic différentiel.

C. Avec la maladie de Kugelberg et Welander :

Les signes cliniques et E.M.G. signant l'atteinte neurogène lèvent le doute, tout au moins au début de la maladie.

D. Avec certaines polymyosites pseudo-myopathiques :

L'altération de l'état général, et les examens paracliniques, notamment la biopsie, ne permettent pas toujours de conclure.

V - LES CONCLUSIONS :

11 % de conductrices sûres de D.M.D. révèlent des signes cliniques de D.M., qui vont de la simple manifestation isolée non significative à un tableau de myopathie sévère, proche de la D.M. du garçon mais dont l'évolution est nettement moins péjorative. La faiblesse musculaire et la pseudohypertrophie des mollets sont les signes les plus constants.

L'examen clinique minutieux de ces conductrices devrait permettre généralement de les différencier des femmes atteintes d'une autre myopathie, notamment de D.M. des ceintures, l'asymétrie des signes étant en faveur d'une D.M.D. Les examens paracliniques, que nous allons développer dans les chapitres suivants, permettent habituellement d'infirmier ou de confirmer le diagnostic.

Pour terminer, il nous a semblé justifier de préciser l'examen clinique d'une conductrice tel que nous le pratiquerions, d'après les données de la littérature :

1. L'interrogatoire :

Il précisera :

- . les antécédents et la généalogie,
- . l'âge de début et l'évolutivité de la D.M.D. du ou des garçons,
- . le poids et la taille,
- . l'existence et les caractères des menstruations,
- . la présence de troubles vasomoteurs des extrémités,
- . l'existence d'infections respiratoires récidivantes, et de troubles cardiaques,
- . la fatigabilité et la faiblesse musculaire, notamment par des questions sur les performances sportives pendant la scolarité (course et grimper de corde).

2. L'examen physique :

Il comprendra :

- . l'étude du morphotype et du phénotype,
- . la prise de la tension artérielle et du pouls,
- . l'examen des extrémités,
- . un examen général, en insistant sur les appareils locomoteurs, squelettiques et cardio-respiratoires,
- . la mensuration des mollets,
- . la recherche des signes du tabouret et de Gowers
- . et, en cas d'aménorrhée primaire après l'âge de 15 ans, un examen gynécologique.

Chapitre III :

- L ' E T U D E D E S E N Z Y M E S -

Divers enzymes sériques, utilisés pour confirmer un processus myopathique, ont été essayés dans le dépistage des "conductrices" de la D.M.D. Nous étudierons successivement : la créatine-phospho-kinase, la pyruvate-kinase, l'aldolase, la lactico-déshydrogénase, les transaminases, les autres enzymes. Nous terminerons le chapitre par la valeur de l'association de ces enzymes, dans le dépistage.

A. LA CREATINE-PHOSPHO-KINASE SERIQUE OU C.P.K. :

En 1909, LEVENE et KRISZTELLER ont remarqué, chez les sujets atteints de D.M, une créatinurie élevée, alors qu'elle est physiologiquement nulle. En 1955, OLIVER met au point une technique de dosage de la C.P.K., enzyme musculaire qui permet la transformation réversible de la créatine en créatine-phosphate en présence d'A.T.P., selon la réaction :



En 1959, EBASHI et Al. constatent une élévation du taux de cet enzyme au cours de la D.M. progressive infantile. La même année, OKINAKA et Al. démontrent la sensibilité et la fidélité de son dosage dans la D.M. Des mesures effectuées chez des soeurs de garçons myopathes mettent en évidence, pour la première fois semble-t-il, une activité enzymatique augmentée chez certaines d'entre elles, résultats non confirmés en 1961. Depuis, ce dosage enzymatique est devenu l'examen de base de la détection des conductrices (tableau n° 5).

Cependant, quelque soit le protocole technique, le pourcentage moyen de dépistage se situe à 70,5 % pour les conductrices sûres (definite ou obligate carrier des anglo-saxons), 59 % pour les conductrices vraisemblables (probable des anglo-saxons), 65 % pour les conductrices connues ("known carriers" en anglais, correspondant aux conductrices sûres et probables) et 38 % pour les conductrices possibles. Dans ce dernier groupe, il convient de noter la plus forte proportion de taux anormaux de C.P.K. dans le groupe A (47 %) que dans le groupe B (28 %), ce qui confirme un facteur de risque plus élevé d'être hétérozygote dans le groupe A, et la nécessité de cette subdivision.

Nous pouvons donc conclure, au vu de ce tableau 5, qu'en moyenne 30 % de conductrices sûres ne sont pas authentifiées par les C.P.K. Nous allons tenter une approche du problème, en fonction des facteurs de variations des C.P.K. et des améliorations proposées.

1. Valeur du dosage de la C.P.K. dans le dépistage des conductrices :

- a) Il s'agit d'un enzyme spécifiquement musculaire. Il est donc absent des hématies, et l'examen peut être pratiqué sur du sang hémolysé sans risque d'avoir des faux positifs.
- b) Son poids moléculaire de 81.000 le situe en dessous de l'aldolase, des transaminases acétique et pyruvique, de la lactico-déshydrogénase, ce qui lui permet de diffuser dans le sérum lors de troubles de la perméabilité membranaire musculaire.

- Tableau n° 5 : RESULTATS DE L'EXAMEN DES C.P.K. CHEZ LES
(I : nombre de femmes testées - II : nombre

AUTEURS	DATE	N O M B R E D E C O N D U C					
		SURES		VRAISEMBLABLES		CONNUES (S + V)	
		I	II	I	II	I	II
SCHAPIRA & Al.	1960					19	8
AEBI & Al.	1961	9	8				
HUGHES	1962a					8	7
ROSSI & Al.	1962	16	14				
HUGHES	1963					15	12
DUBOWITZ	1963a	1	1				
RICHTERICH & Al.	1963					8	7
SUGITA & TYLER	1963					10	5
PEARSON & Al.	1963	8	4	11	5	19	9
PEARCE & Al.	1964b	7	5	8	5	15	10
MILHORAT & GOLDSTONE	1965	14	11	8	4	22	15
NICHOL	1965	2	2	1	0	3	2
WIESMANN & Al.	1965	14	11 7 après effort				
WILSON & Al.	1965	17	15				
STEPHENS & LEWIN	1965	1	1	2	1	3	2
ROTHAUWE & KOWALESKI	1965a					5	4
PEARCE & Al.	1966	8	8				
KELLY & Al.	1966	4	2	2	2	6	4
DREYFUS & Al.	1966					53	38
SMITH & Al.	1966	8	5				
WALTON & PENNINGTON	1966					16	11
EMERY	1966					30	20
HUDGSON & Al.	1967a	5	1				

CONDUCTRICES DANS LA LITTÉRATURE

de femmes avec un résultat positif

<i>TR I C E S E X A M I N E E S</i>					
<i>POSSIBLES</i>					
<i>DE TYPE A</i>		<i>DE TYPE B</i>		<i>DES DEUX TYPES</i>	
<i>I</i>	<i>II</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>I</i>	<i>II</i>
				36	4
				27	16
				20	8
				56	26
				22	13
18	10	39	9	57	19
				35	18
				32	15
				51	10
				58	20
				7	4

GOTO & A1.	1967					11	4	
HETNARSKA	1967					12	10	
THOMPSON & A1.	1967	22	14	15	10	37	24	
HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ & A1.	1968					22	15	
IONASESCU & A1.	1968	12	9	9	6	21	15	
GARDNER-MEDWIN & A1.	1968a	12	9	8	4	20	13	
THOMSON	1969	11	9					
BARTHELMAI & A1.	1969	5	5	3	2	8	7	
BUSING & A1.	1969	6	5	2	2	8	7	
ROY & DUBOWITZ	1970	4	1	1	0	5	1	
BENKO & A1.	1971	5	5					
MORRIS & RAYBOULD	1971	3	3	2	0	5	3	
IONASESCU & A1.	1971	2	0	2	2	4	2	
HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ & A1.	1971					40	24	
GARDNER-MEDWIN & A1.	1971	24	13	11	7	35	20	
MOSER & A1.	1971	20	16					
ROTTHAUWE & KOWALESKI	1973	6	5	5	3	11	8	
IONASESCU & A1.	1973a					11	5	
KLEINE & A1.	1973	7	7	4	3	11	10	
PERRY & FRASER	1973	10	6					
NARAYANAN & A1.	1974	1	1	5	3	6	4	
ALBERTS & A1.	1974	7	2	4	2	11	4	
HURSE & KAKULAS	1974	2	1					
ZATZ & A1.	1976	63	39					
GOMEZ & A1.	1977							
HARDY & A1.	1977	17	11					
ROSES & A1.	1977a	13	13					
ROSES & A1.	1977b					11	7	
TOTAL		366	258 70,5%	103	61 59%	521	337 65%	

					59	10
	64	27			64	27
					90	29
					45	31
					19	8
					24	12
	30	17	110	30	140	47
					36	8
					4	1
					1	1
					6	2
					6	3
					129	72
	41	15	113	15	154	30
					44	22
	16	8	57	19	73	27
					52	18
	31	18	117	31	148	62
					16	11
					15	1
	5	2	5	3	10	5
	103	49	276	94	379	143
			3	2		
					24	14
					19	7
	308	146 47%	720	203 28%	1958	744 38%

- c) La C.P.K. sérique est normalement inactivée. L'adjonction de groupements thiols type cystéine ou G.S.H. au milieu d'incubation (OKINAKA et Al 1964, WIESMANN et Al. 1966) permet de réactiver l'enzyme de façon considérable (jusqu'à quatre fois l'activité normale) et de tester des prélèvements de sang expédiés.
- d) Chez les femmes hétérozygotes de la pseudo-D.M.D. autosomique et de la D.M. des ceintures, la C.P.K. ne s'élèverait pas, ou peu, dans le sérum (BARTHELMAI et Al. 1969). Une étude de GRIFFITHS en 1965, sur la C.P.K. chez 107 sujets souffrant de diverses maladies du muscle squelettique, a montré une élévation anormale chez tous les myopathes de Duchenne, modérée dans les myosites, l'adynamie épisodique héréditaire et les traumatismes musculaires. Elle était à peu près toujours normale dans la D.M. des ceintures, les myotonies et la myasthénie. L'auteur concluait sur l'aide qu'apportait la C.P.K. au diagnostic différentiel de la D.M.D.

2. Variations des C.P.K., "faux négatifs" et "faux positifs" : raisons invoquées :

a) Les raisons techniques :

- Lors du prélèvement sanguin le sujet n'est pas à jeûn, ou a absorbé de l'alcool, ce qui élève le taux de C.P.K. (LAFAIR et MYERSON 1968). MILHORAT et GOLDSTONE (1965) conseillent au moins 12 heures de jeûne.
- Les mesures sont fausses, ou déterminées par des techniciens différents, le protocole technique n'est pas au point.
- La perte de l'activité sérique de la C.P.K., peut être responsable de "faux négatifs", si elle n'est pas réactivée par l'adjonction de groupements thiols (ROTTHAUWE et KOWALESKI 1967).

b) Les raisons génétiques :

Elle seront développées dans le chapitre de pathogénie. Nous pouvons citer cependant la théorie de l'X dormant de Mary Lyon, et la possibilité chez certaines conductrices d'une mutation des seules cellules germinales.

c) Les variations individuelles au cours du temps :

1° Au cours de la journée :

THOMSON (1968b) note une tendance à une augmentation diurne des C.P.K., chez des témoins féminins, alors que STEPHENS et LEWIN (1965) l'ont retrouvée chez des conductrices mais pas chez les témoins. L'activité quotidienne en serait la cause, comme nous le verrons plus loin (influence de l'activité).

2° D'un jour à l'autre :

THOMSON (1969) a remarqué une variation chez les sujets normaux. La répétition des prélèvements confirme ce phénomène (WIESMANN et Al. 1965, BARTHELMAI et Al. 1969, THOMSON 1969, ZELLWEGER et Al. 1969, GARDNER-MEDWIN et Al. 1971, ROTTHAUWE et KOWALESKI 1973, FERRY et FRASER 1973). Pour BARTHELMAI et Al. (1969) ces variations peuvent être de l'ordre de 2 à 3 fois. Pour cette raison, les auteurs préconisent de se baser sur la moyenne d'au minimum trois prélèvements effectués en trois occasions différentes. Par cette méthode, PERRY et FRASER améliorent leurs résultats de 10 à 15 %.

3° Au cours de l'année :

PERRY et FRASER (1973), chez 11 témoins sur 12 examinés, n'ont pas remarqué de modifications significatives, sur une période d'une année. Par contre, DREYFUS et Al. (1969) ont observé un pourcentage de détection des conductrices supérieur en hiver.

d) L'influence de l'âge :

1° Chez les témoins :

- Les nouveaux-nés : les taux sont élevés durant les 10 premiers jours, mais on ne peut l'utiliser comme test de détection d'une D.M.D. pré-clinique (WIESMANN et Al. 1965, ZELLEWEGER et Al. 1969). Nous le développerons dans le chapitre particulier du conseil génétique, car cette idée a nettement évolué depuis 1969.
- Les enfants et adolescents : PEARCE et Al. (1964), WILSON et Al. (1965) et SIIZMANN (1967) ont trouvé des taux élevés chez les jeunes enfants. Pour ZELLEWEGER et Al. (1969), les taux sont en moyenne une demi-fois plus élevés que la normale jusqu'aux alentours de 20 ans, surtout chez les garçons. Pour MOSER et VOGT (1974) il existe une augmentation sensible entre 4 et 15 ans chez les filles, et pour GARDNER-MEDWIN (1969), les jeunes filles présenteraient des C.P.K. plus élevées que les femmes plus âgées, l'auteur considérant que l'âge idéal de détection des conductrices se situe vers 30 ans.
- Après 20 ans : pour GARDNER-MEDWIN (1969), les C.P.K. sont plus basses après 30 ans, et pour FERAUDI et Al. (1968), la diminution observée chez des consultants est faible mais significative. Pour WORTHY et Al. (1970) et PERRY et FRASER (1973), la moyenne augmente par dix années d'âge, mais de façon insuffisante pour différencier conductrices et témoins. D'autres auteurs n'ont remarqué aucune différence significative (GRIF-FITHS 1964, WILSON et Al. 1965, SHAW et Al. 1966, HESS et Al. 1967, ZELLEWEGER et Al. 1969, THOMSON (1968a et 1969) SZASZ et Al. (1970) MELTZER (1971).

2° Chez les conductrices :

Les C.P.K. augmentent avec l'âge pour GARDNER-MEDWIN (1968c-1969) et Al. (1971) alors que l'âge n'intervient pas pour WALTON et PENNINGTON (1966).

Les C.P.K. diminuent avec l'âge pour WIESMANN et Al. (1965), DREYFUS et Al. (1966-1969), EMERY (1966), DEMOS (1969), THOMSON (1969), HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1971), MOSER et Al. (1971), MUNSAT et Al. (1971). ROTTHAUWE et KOWALESKI (1973) ont observé une tendance à la diminution, mais leur population était statistiquement insuffisante, et THOMSON et Al. (1967) ont noté une diminution en moyenne.

Toutes ces constatations ne sont pas significatives car basées sur des études de courte durée. Les seuls résultats à prendre en considération sont ceux de MOSER et VOGT (1974), qui ont comparé les C.P.K. de 19 conductrices à ceux de femmes du même âge en 1961, 1965 et 1974. La technique de dosage, la même pour les trois années, a été effectuée par le même technicien du même laboratoire en 1965 et 1974. Si certains taux n'ont pas ou peu varié entre 1961 et 1965, seulement une conductrice a présenté un taux équivalent en 1965 et 1974, alors que les autres avaient des valeurs abaissées en moyenne de moitié. En 1961, 5 conductrices ont révélé des taux normaux contre 7 en 1965 et 13 en 1974, ce qui montre bien une évolution vers la normalisation des C.P.K. des conductrices avec l'âge.

e) L'influence du sexe :

Les taux évalués d'après l'examen de 251 témoins, sont en moyenne plus élevés chez les filles entre 1 et 5 ans, et chez les garçons entre 5 et 20 ans, l'égalisation apparaissant après 20 ans (ZELLWEGER 1969). HUGHES (1962) et NIELSEN & LUDVIGSEN (1963) notent des taux inférieurs de 40 % chez les femmes par rapport aux hommes. HUGHES l'explique par la moindre masse musculaire de la femme, et WIESMAN et Al. (1965) par l'effort musculaire plus intense chez l'homme.

f) L'influence de l'activité :

1. Chez les témoins :

-L'effet du repos : les taux de C.P.K. sont élevés chez quelques témoins pour ROSSI et Al. (1962), PERRY et FRASER (1973), alors qu'un repos de 12 heures les abaissent de 4 à 6 fois pour BARTHELMAI et Al. (1969).

-L'activité normale, du type activité quotidienne, ne provoque pas de modification notable des C.P.K. pour HUDGSON et Al. (1967a) et BARTHELMAI et Al. 1969.

-L'effort modéré, du type marche rapide de 5 ou 6 kilomètres, ou grimper assez rapide d'une centaine de marches d'escaliers provoque des variations non significatives pour HUDGSON et Al. (1967a) et THOMSON (1969), alors que AEBI et Al. (1961) relèvent une augmentation nette chez 12 témoins sur 51.

-L'effort intense : PEARCE et Al. (1964a), EMERY (1966) n'ont pas noté de variations. RICHTERICH et Al. (1963), VEJAJIVA et TEASDALE (1965) et GRIFFITHS (1966) ont remarqué une élévation des C.P.K. chez certains sujets, notamment ceux qui n'étaient pas entraînés (GRIFFITHS).

2. Chez les conductrices :

-L'activité normale : HUDGSON et Al. (1967) n'ont pas noté d'anomalies significatives. Pour HUGHES et Al. (1971), l'élévation est restée dans les limites de la normale. Pour STEPHENS et LEWIN (1965), l'augmentation observée est revenue à la normale après une période de repos. Pour BARTHELMAI et Al. (1969), une activité normale comme le fait de venir au laboratoire ou à l'hôpital pour le prélèvement, est suffisante pour obtenir une élévation significative des C.P.K., l'épreuve d'effort est donc inutile.

-L'exercice modéré : RADU et Al. (1968) ont trouvé une augmentation chez 2 conductrices sur 56, THOMSON (1969) chez certaines d'entre elles dont les taux étaient normaux au repos, HUGHES et Al. (1971) chez quelques unes dans les limites de la normale, et HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1968) chez trois conductrices certaines sur quatre dont les C.P.K. étaient élevées au repos.

-L'exercice intense, du type bicyclette ergométrique et standardisé, jusqu'à l'apparition d'une fatigue importante. WALTON et PENNINGTON (1966) HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1971) n'ont pas remarqué d'augmentation. BARTHELMAI et Al. (1969) ont retrouvé une élévation semblable à celle que détermine une activité normale. RICHTERICH et Al. (1963) et VASSELLA et Al. (1965) ont noté une élévation des C.P.K. surtout lors de taux bas au repos, alors que EMERY et WALTON (1967), HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1968), HUDGSON et Al. (1967) l'ont constaté lors de taux élevés au repos. En 1966, EMERY a remarqué une élévation chez certaines conductrices après des efforts violents et continus durant une trentaine de minutes.

-L'exercice ischémique : l'exercice ischémique consiste à isoler la circulation de l'avant bras par deux brassards à tension, posés au-dessus du poignet et au-dessous du coude et gonflés à un chiffre supérieur à la tension artérielle du sujet, puis à faire travailler la main durant une minute environ. On effectue des prélèvements sanguins avant et après le test. LANARI et Al. (1970) ont constaté une élévation des C.P.K. chez les myopathes de Duchenne mais pas chez les témoins. Chez les conductrices, seuls WIESMANN et Al. (1965), qui avaient confirmé 7 conductrices certaines sur 14 examinées, ont pu en déterminer 4 de plus par cette méthode. MOSER et WIESMANN (1971) pensent que l'on dépistera au mieux 80 % des conductrices sûres, même avec toutes les améliorations possibles, et qu'il est donc inutile de faire subir ces tests à ces femmes.

g) Les divers autres facteurs de variations :

1. La diète et le stockage des prélèvements sanguins :

FWLER et Al. (1962) et SWAIMAN et AWAD (1964) ont obtenu des résultats contradictoires, quant à l'effet sur les C.P.K.

2. Les contraceptifs oraux :

Pour PATERSON et LAWRENCE (1972), le taux moyen des C.P.K. des femmes sous pilule était de deux milliunités supérieur à celui des femmes témoins n'utilisant pas la pilule. PERRY et FRASER (1973) et SIMPSON et Al. (1974) n'ont pas constaté d'augmentation des C.P.K. chez les femmes sous pilule, et quelque soit le type de pilule (SIMPSON et Al.). Ces auteurs en ont déduit que les contraceptifs oraux n'ont aucune incidence chez les conductrices.

3. Le cycle menstruel :

PEARCE et Al. (1964a) n'ont pas observé de variations chez 11 témoins, et SIMPSON et Al. (1974) n'ont pas trouvé de différence entre femmes sous et sans pilule au cours du cycle. PERRY et FRASER (1973) ont noté, durant la seconde moitié du cycle, une diminution non significative des C.P.K. chez les conductrices par rapport aux témoins, et n'ont pas constaté d'influence de la ménopause sur ces C.P.K.

4. La grossesse :

EMERY et PASCASIO (1965) et EMERY et KING (1971) ont remarqué des taux de C.P.K. plus bas chez leurs témoins durant leur gravidité. BARTHELMAI et Al. (1969) ont trouvé une conductrice possible sur trois avec des taux élevés au cours de la première moitié de la grossesse. VASSELLA et Al. (1965), RICHTERICH et Al. (1963) et PERRY et FRASER (1973) ont constaté des taux élevés durant la grossesse de certaines de leurs conductrices, surtout lorsque les taux habituels étaient bas. Pour EMERY et PASCASIO (1965), EMERY et KING (1971) et BLYTH et HUGHES (1971) au contraire, les C.P.K. de leurs conductrices possibles étaient normales pendant la grossesse alors qu'elles étaient élevées auparavant.

5. Les autres facteurs pouvant modifier les C.P.K. dans le sens de l'élévation :

- . L'infarctus du myocarde : SOBEL et Al. (1972)
- . L'hypothyroïdie : DORAN et Al. (1971)
- . La psychose aiguë : ENGEL et MELTZER (1970)
- . La toxine tétanique : BRODY et HATCHER (1967)
- . L'A.C.T.H. et certains stéroïdes : DREYFUS et Al. (1958)
- . L'hypoxie : GARBUS et Al. (1964)

3. Les améliorations proposées au dosage des C.P.K. et au dépistage des conductrices par cet examen, pour réduire le nombre d'examens normaux :

a) Techniques :

Les procédés spectrophotométrique de TANZER et GILVARG (1959) et colorimétrique de HUGHES (1962b) sont les plus utilisés. La première, d'un maniement plus aisé en technique de routine, livrerait des résultats moins significatifs que la seconde. Pour expliquer cette différence peuvent être incriminés, soit le sens de la réaction chimique (directe ou inverse), soit son mode dosage (spectrophotométrique ou colorimétrique), soit les conditions de pH ou de température. Le sens de la réaction ne semble pas en cause, du moins directement. En 1973, KLEINE et Al. ont effectué une étude comparative des taux de C.P.K. chez les conductrices en utilisant trois techniques de dosage (tableau 6), d'où il ressort que la meilleure des trois est celle de BARTHELMAI et Al. (1969). Cette méthode est à retenir, bien que le chiffre de 100 % de conductrices sûres détectées ne soit pas significatif, la population examinée étant insuffisante statistiquement. MOSER (1977) a présenté une méthode d'analyse par ordinateur "PEDIG", des résultats des taux de C.P.K. et d'autres informations chez les parentes de myopathes. Ces résultats seraient très intéressants pour le dépistage des conductrices.

L'activité exercée augmentant les C.P.K., il est intéressant de faire le prélèvement après un petit temps de repos (1/2 heure à 1 heure) (STEPHENS et LEWIN 1965, BARTHELMAI et Al. 1969, ROTTHAUWE et KOWALESKI 1973).

b) Les cas pseudo-sporadiques et la forme autosomique :

. Le cas pseudo-sporadique : BARTHELMAI et Al. (1969) ont décrit une famille où un seul garçon était myopathe. Tous les membres féminins, sauf une tante du côté maternel, avaient des C.P.K. normales. MILHORAT et WOLF (1943) et RICHTERICH et Al. (1963) ont envisagé la possibilité que le gène mutant soit transmis aux femmes pendant plusieurs générations jusqu'à ce qu'un garçon en hérite. De tels cas seraient pseudo-sporadiques, et l'on comprend la nécessité de tester les C.P.K. chez le plus grand nombre possible de femmes dans une famille où sévit la D.M.D.

. La forme autosomique : pour BARTHELMAI et Al. (1969) les C.P.K. ne sont pas élevées chez les hétérozygotes récessives autosomiques. Pour WALTON (1969), elles sont augmentées dans les deux sexes. MILHORAT et GOLDSTONE (1965), sur 24 pères de myopathes en ont découvert trois avec des C.P.K. élevées ; les épouses de deux d'entre eux ayant également des C.P.K. élevées. BENKO et Al. (1971) ont décrit une famille où les C.P.K. étaient normales chez la mère et modérément élevées chez le père (s'agit-il d'une forme autosomique ?).

c) Les recoupements génético-biochimiques :

Ces recoupements sont à envisager dans les cas de conductrices vraisemblables et possibles, et permettent de rechercher les conductrices obligées.

Exemple : une femme, dont les C.P.K. sont normales, peut être considéré comme conductrice sûre si elle a :

- . un, ou plusieurs, fils myopathes et une ou plusieurs filles avec des C.P.K. élevées,
- . ou un frère myopathe et une ou plusieurs filles avec des C.P.K. élevées,
- . ou un neveu myopathe et une fille, une soeur, une ou plusieurs tantes du côté maternel avec des C.P.K. élevées.

- Tableau n° 6 : COMPARAISON DES RESULTATS DES TAUX DE C.P.K. CHEZ DES CONDUCTRICES DE D.M.D.
OBTENUS PAR TROIS METHODES DIFFERENTES (d'après KLEINE et AL. 1973).

M E T H O D E			CONDUCTRICES SURES		CONDUCTRICES VRAISEMBLABLES		CONDUCTRICES CONNUES		CONDUCTRICES POSSIBLES A		CONDUCTRICES POSSIBLES B	
Technique de dosage	Sens de réaction *	pH	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
OLIVER (1955)	2	7	4	3	2	2	6	5	6	4	8	2
TANZER et GILVARG (1959)	1	9	3	3	4	3	7	6	6	4	16	9
BARTHELMAI et AL. (1969)	1	7,6	7	7	4	3	11	10	31	18 50%	117	31 26%

* Sens de réaction : créatine + A.T.P. $\xrightleftharpoons[2]{1}$ créatine phosphate + A.D.P., en présence de C.P.K.

I = Nombre de femmes testées - II = Nombre de femmes avec un résultat positif

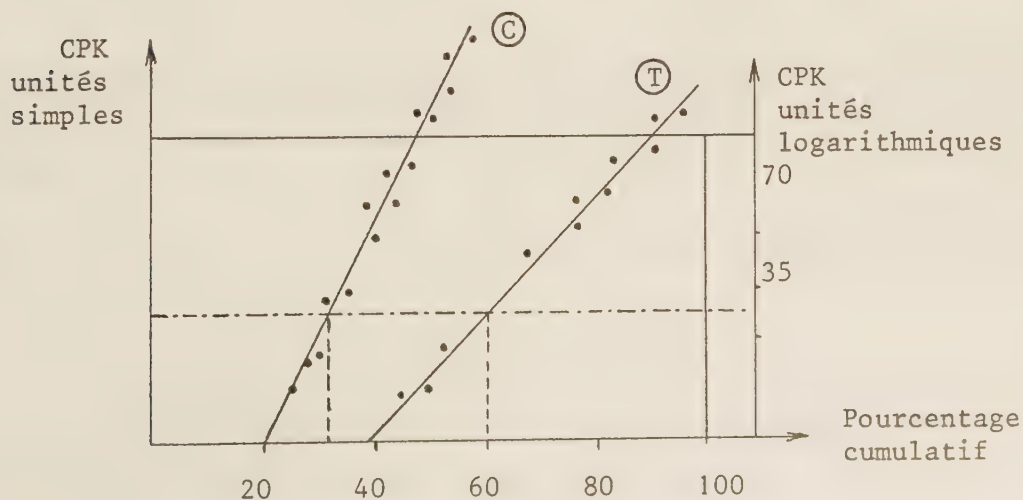
Par cette méthode BARTHELMAI et Al. (1969), à partir de cinq conductrices sûres, ont découvert vingt conductrices obligées. HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1971) améliorent leur taux de détection de 27 % et PERRY et FRASER (1973) d'un certain pourcentage. ZATZ et Al. (1975), considérant que les taux de C.P.K. semblent diminuer avec l'âge chez les conductrices, jugent cette méthode utile lorsque les C.P.K. se sont normalisées. EMERY et SUSAN HOLLOWAY (1977), ZATZ et Al. (1977) insistent également sur l'utilité du test des C.P.K. chez les patientes de la famille, en association avec la méthode Bayésienne de calcul.

d) Les C.P.K. et les logarithmes :

WILSON et Al. (1965), WIESMANN et Al. (1965) et GARDNER-MEDWIN (1969) et Al. (1971) ont constaté chez leurs témoins des taux de C.P.K. irrégulièrement répartis autour de la moyenne, ou trop bas. Ils proposent comme PERRY et FRASER (1973) d'utiliser les logarithmes des taux de C.P.K. qui élèvent les limites supérieure et inférieure de la normale, réduisant donc le pourcentage de détection, mais apportant des valeurs beaucoup plus significatives sur le plan de l'interprétation.

e) Le calcul de probabilités pour déterminer la probabilité d'être hétérozygote avec des taux normaux de C.P.K. :

- Le calcul simple : EMERY (1969b) considère qu'une conductrice, dont l'activité sérique de la C.P.K. est égale ou inférieure à la moitié de la limite supérieure de la normale, a fort peu de risque d'être hétérozygote. Par contre, un taux de C.P.K. égal ou supérieur au double de la limite supérieure de la normale équivaut presque sûrement à l'état d'hétérozygote. Entre les deux valeurs il faut faire intervenir un calcul plus complexe.
- Le pourcentage cumulé des fréquences : cette méthode est utilisée par EMERY (1965a), WIESMANN et Al. (1965) et WILSON (1965) lorsque les taux de C.P.K., exprimés en valeurs logarithmiques, sont normaux. Elle nécessite de déterminer de nombreux examens de C.P.K. chez des conductrices sûres et des témoins, pour obtenir deux courbes de pourcentage cumulé : courbes témoins (T), et conductrices (C). Le graphe ci-dessous montre que pour un taux de C.P.K. de 30 UI/l, seulement 30 % de conductrices présentent des taux normaux, contre 60 % de témoins. Ceci montre que les taux bas sont plutôt l'apanage des non conductrices.



- La fonction de densité : elle a été mise au point par EMERY et MORTON (1968) et reconnue par MURPHY et MUTALIK (1969) comme une technique idéale.

Considérons un taux de C.P.K. x . Si nous sélectionnons une échelle de taux de C.P.K. allant de $x + \delta$ à $x - \delta$, telle que les valeurs comprises entre $x - \delta$ et $x + \delta$ soient égales à n , et si le nombre total d'observations dans la série étudiée est N , la fonction de densité (f.d.d.) pour le taux x , est $n/2\delta N$. On calcule ainsi les f.d.d. pour une suite de témoins et de conductrices sûres et on fait le rapport de ces deux f.d.d., ce qui nous donne une valeur h appelée rapport de densité. Cette valeur h correspond à la probabilité relative qu'une valeur de x soit trouvée normale, par rapport à la même valeur chez une conductrice sûre.

- Le théorème de BAYES (1963) modifié par EMERY et MORTON (1968) nécessite de calculer le rapport de densité, et répond à la formule :

$$P = \frac{l + sa}{l + sa + ab + (1-s)b}$$

où : P est la probabilité d'hétérozygotie

$a = h_m 2^q$ $h_m = h$ pour la mère de la conductrice possible

$b = h_c 2^q$ $h_c = h$ pour la conductrice possible

q = nombre de frères normaux

r = nombre de fils normaux

$s = 1$ lorsque l fils est affecté

0 lorsque l frère est affecté

$h = 1$ lorsque nous n'avons pas d'information.

En 1975, ZATZ et Al. apportait une variante à cette formule :

$$P = \frac{l + sa}{l + sa + abd + (1-s)b}$$

où : $\sum_{i=1}^n C_i$ avec $C_i = \frac{fi_1}{0,5 (fi_1 + fi_2)}$

fi_1 = f.d.d. des femmes ayant un taux de C.P.K. normal, soit
 $fi_1 = n_1/2 N$

fi_2 = f.d.d. des conductrices connues ayant les mêmes taux de C.P.K.

$h = fi_1/fi_2 = f_1/f_2$

En 1977, EMERY et SUSAN HOLLOWAY, considérant que la formule de ZATZ et Al. (1975) est correcte seulement lorsque le cas sporadique est le fils de la consultante, ont modifié la formule utilisée en 1968 (EMERY et MORTON) :

nouvelle formule : $P = \frac{l + saf}{l + saf + afbd + tbd}$

où : $t = 1-s$

f = au produit des rapports $\frac{Y1}{0,5 (Y1 + Y2)}$ pour chaque soeur de la consultante, en fonction des rapports de densité

$h = \frac{Y1}{Y2}$. Si nous n'avons d'information $f = 1$

d = au produit des rapports $\frac{Y1}{0,5 (Y1 + Y2)}$ pour chaque fille de la consultante en fonction des rapports de densité $h = \frac{Y1}{Y2}$.

B. LA PYRUVATE-KINASE SERIQUE OU P.K. :

La pyruvate-kinase est un enzyme permettant la formation d'A.T.P. à partir de phospho-énol-pyruvate, selon la réaction :



En 1973, HARANO et Al. ont constaté une élévation considérable de cet enzyme lors d'infarctus myocardique aigu, et dans les D.M. de Duchenne et des ceintures. Cet enzyme a la particularité d'être élevé à un stade avancé de la D.M.D., alors que les C.P.K. se sont normalisées. A partir de cette étude, ALBERTS et Al. (1974) ont comparé l'activité de la C.P.K. et de la P.K. chez 35 témoins, 29 myopathes de Duchenne, 7 garçons et 7 filles ayant une dystrophie myotonique, 5 garçons et 5 filles affectés de D.M. facio-scapulo-humérale et 26 conductrices de D.M.D. (7S-4V-15p).

. Les résultats :

- Pour les D.M. : les C.P.K. et les P.K. sont élevées conjointement. Les P.K. sont 19 fois supérieures au taux normal dans la D.M.D. et 12 fois dans la D.M. facio-scapulo-humérale.

	C.P.K.	P.K.
D.M.D.	83 %	100 %
D.M. fac. Sc. Hum.	0 %	70 %
Dyst. myot.	17 %	58 %

- Pour les conductrices :

	C.P.K.	P.K.
Sûres	29 %	71 %
Prob.	50 %	75 %
Poss.	7 %	47 %

Sur 26 conductrices, 5 ont été détectées par les C.P.K. et 15 par les P.K., ce qui conduit à une amélioration globale de 39 %, ce qui est considérable bien que l'échantillon statistique soit insuffisant. Une seule conductrice a révélé des P.K. normales et des C.P.K. élevées.

HARDY et Al. (1977) l'ont utilisée chez 17 conductrices en association avec la C.P.K. Les C.P.K. se sont révélées positives chez 11 d'entre elles, et la pyruvate-kinase chez 5 seulement dont les C.P.K. étaient positives. Les auteurs ont noté cependant une corrélation entre les taux de ces deux enzymes.

SMITH et THOMSON (1977) ont également comparé les résultats obtenus par les C.P.K. et la pyruvate-kinase, chez neuf conductrices. La pyruvate kinase était élevée chez quatre d'entre elles et la C.P.K. chez cinq, le facteur d'élévation étant beaucoup plus faible pour la pyruvate-kinase.

Si l'examen est pratiqué 24 heures après le prélèvement, le résultat est fiable avec les C.P.K. et non avec la pyruvate-kinase.

Il semble donc que la pyruvate-kinase ne soit pas encore en mesure de surpasser la C.P.K. Peut-être est ce une question de mise au point.

Un problème est celui de l'élévation des P.K. à des taux pathologiques alors que les C.P.K. sont normales. Il ne semble pas s'agir d'un trouble de la perméabilité membranaire, sauf peut être à un stade avancé de la maladie, car la P.K. a un poids moléculaire trois fois plus grand que celui de la C.P.K. L'origine probable en est une synthèse accrue de cet enzyme, pour maintenir à un niveau normal l'activité d'un métabolisme musculaire déficient. Il semble que lors d'infarctus myocardique, et de D.M. seules, les P.K. musculaires se manifesteraient, ce qui en ferait un test aussi important que les C.P.K. dans le dépistage des conductrices.

C. L'ALDOLASE :

En 1949, SIBLEY et LEHNINGER ont décrit une méthode de dosage de la 6-fructo-aldolase.

Chez les conductrices les résultats sont discordants. Ils sont normaux pour EVANS et BAKER (1957), SOLTAN et BLANCHAE (1959), LEYBURN et Al. (1961) RADU et Al. (1968), CLAYTON et Al. (1963). Pour d'autres, l'aldolase est élevée : MILHORAT et GOLDSTONE (1965), chez 5 conductrices sur 27, SCHAPIRA et Al. (1960), chez 14 sur 56, CHUNG et MORTON (1960), chez 3 sur 21, HUGHES (1962b), chez 2 connues sur 7, et 3 possibles sur 20, IONASESCU et Al. (1968) chez 31 sur 66, et HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1968) chez environ 60 % de leurs conductrices.

En 1969, ZELLWEGER et Al. ont constaté, chez 248 témoins des deux sexes, des taux supérieurs à la normale entre 1 et 5 ans, surtout chez les filles. Comme pour les C.P.K., l'âge et le sexe interviendraient sur l'activité de l'aldolase.

Bon nombre d'auteurs, dont HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1968), considèrent cet enzyme comme non spécifique. En effet, l'insuffisance hépatique est une cause d'élévation de cet enzyme.

D. LA LACTICO-DESHYDROGENASE OU L.D.H. :

La lactico-déshydrogénase sérique a été étudiée chez les conductrices avec des résultats divers. SOLTAN et BLANCHAE (1959), BRUGSCH et Al. (1960), HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1968) n'ont pas observé de modifications, alors que NARAYANAN et Al. (1974), par la technique de King (1965), ont constaté une élévation chez 10 conductrices probables ou possibles sur 22, et un taux normal chez la seule conductrice sûre.

En 1962, WIEME et HERPOL et DREYFUS et Al. ont été les premiers à constater que lors de D.M., il existait une réduction de l'isoenzyme L.D.H.5, à migration électrophorétique la plus lente. EMERY (1964b) l'a retrouvée dans un cas de D.M.D. préclinique. Chez les conductrices, cette réduction a été retrouvée par EMERY (1964b), EMERY et Al. (1965), MANUCCI et Al. (1965), PEARSON et KAR (1966). Cette réduction de la L.D.H.5 montre que le muscle dystrophique se

comporte comme un muscle foetal, et n'est pas spécifique de la D.M. Il se rencontre en effet lors de la dystrophie myotonique, de la polymyosite et de la maladie de WERDNIG-HOFFMANN (EMERY et Al. 1965b), et après neurectomie chez les animaux de laboratoire (SCHAPIRA et DREYFUS 1964, BRODY 1965). ROSES et Al. (1977b) ont obtenu, avec la L.D.H.5, des résultats positifs chez cinq conductrices possibles ayant des taux de C.P.K. normaux.

E. LES TRANSAMINASES : S.G.O.T. et S.G.P.T. :

BRUGSCH et Al. (1960) et LEYBURN et Al. (1961) n'ont pas constaté de modifications des transaminases. En 1974, NARAYANAN et Al., utilisant la méthode Reitman et Frankel (1957) pour la S.G.O.T., ont noté une élévation de cet enzyme chez dix conductrices sur vingt.

Cet enzyme est de toute façon peu spécifique, car il s'élève également lors d'insuffisance hépatique.

F. L'ASSOCIATION DES ENZYMES :

L'association a été entreprise par plusieurs auteurs avec des résultats divers, à partir de deux, trois ou plusieurs de ces enzymes généralement la C. P.K., l'aldolase, la L.D.H., les transaminases et, pour KLEINE et Al. (1973), la succinate déshydrogénase et la déshydrogénase acide hydroxybutyrique. Pour CHUNG et Al. (1960), GRIFFITHS (1965a), IONASESCU et Al. (1968), HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1968), THOMSON (1969), KLEINE et Al. (1973), NARAYANAN et Al. (1974), seule la C.P.K. est spécifique du tissu musculaire. Pour RADU et Al. (1968), l'association a permis de détecter 90 % de conductrices sûres, 82 % de vraisemblables, et 51 % de possibles. Pour BUSING et Al. (1969), le test U serait intéressant lors d'association. ROSES et Al. (1977a et b) ont obtenus quelques succès en associant notamment la C.P.K. et la L.D.H.5.

En somme, l'association des enzymes n'est pas très bénéfique, au dépistage des conductrices de D.M.D. La spécificité musculaire de la C.P.K. nous permet de conclure que cet enzyme est le test de dépistage de base.

. CONCLUSIONS :

Une revue de la littérature, sur l'utilisation de certains enzymes dans le dépistage des conductrices de D.M.D., montre que seule la C.P.K. donne des résultats positifs constants chez environ 70 % de conductrices sûres. La nécessité de la subdivision des conductrices possibles en types A et B est confirmée par les résultats des C.P.K. qui montre effectivement un facteur de risque presque doublé pour les conductrices A. Divers facteurs de variations peuvent expliquer les 30 % de conductrices sûres à C.P.K. normales, notamment l'âge, l'activité, la grossesse, les raisons techniques et génétiques et divers autres facteurs. Des améliorations proposées pour réduire ce taux de 30 %, nous retiendrons : l'existence d'une méthode de dosage des C.P.K. donnant apparemment de très bons résultats (BARTHELMAI et Al. 1969), la nécessité d'avoir toujours le même opérateur pour le dosage, que les épreuves d'effort seraient inutiles,

qu'il est nécessaire d'inventorier les C.P.K. d'un maximum de parents de myopathes, que les recoupements génético-biochimiques améliorent considérablement le taux de détection, et enfin que les calculs de probabilité, avec la méthode Bayésienne de calcul, seront utilisés en dernier ressort. La pyruvate-kinase, dont certains résultats sont prometteurs chez les conductrices, offre peut être une nouvelle voie, en association avec les C.P.K., dans la détection des hétérozygotes de la D.M.D., mais tel n'est pas l'avis de tous ceux qui l'ont essayée dans cette intention.

Remarques :

Pour que le dosage de la C.P.K. donne de bons résultats, le prélèvement doit être effectué le matin après au moins 12 heures de jeûne et une demi-heure de repos. Le chemin parcouru pour se rendre au laboratoire, ou à l'hôpital, pour le prélèvement constitue un test d'effort suffisant.

Quelques auteurs, dont SILVERMAN et Al. (1976) et TAKAHASHI et Al. (1971), ont étudié l'isoenzyme M.B. de la C.P.K. Son origine serait plutôt musculaire squelettique que myocardique et il serait significativement plus élevé que dans les autres maladies neuro-musculaires (SILVERMAN et Al.). Il semble moins significatif que la C.P.K. totale : seulement 63 % des résultats positifs chez les sujets atteints de D.M.D. et examinés par TAKAHASHI et Al. Nous n'avons pas eu connaissance d'étude chez les conductrices.

Chapitre IV :

- L ' E T U D E E L E C T R I Q U E D U M U S C L E -

- GENERALITES :

L'examen électrique classique du muscle fait appel à deux méthodes complémentaires : l'électro-diagnostic et l'électro-myographie (E.M.G.). Dans les deux cas on implante des aiguilles dans certains muscles cliniquement pathologiques. Dans l'électro-diagnostic, les aiguilles sont reliées à un appareil de stimulation galvanique et faradique, et dans l'E.M.G. à un détecteur de potentiels électriques. Nous évoquerons surtout les signes d'atteinte myogène, qui intéressent plus particulièrement la D.M.

. L'électro-diagnostic se caractérise par :

- une hypoexcitabilité théoriquement parallèle à l'amyotrophie, se manifestant par une élévation des seuils de stimulation galvanique et faradique ;
- une absence de réaction de dégénérescence, à l'inverse de l'atteinte neurogène ;
- une absence de réaction myotonique.

. L'E.M.G. classique se caractérise par :

- un silence électrique habituel au repos à l'inverse de l'atteinte neurogène où existent des potentiels d'action fibrillatoires très brefs et de faible amplitude, correspondant à la pulsation autonome des fibres désafférentées ;
- un contraste entre la faible intensité de la contraction musculaire et la richesse du tracé, secondaire à un phénomène de sommation spatiale intervenant pour suppléer aux unités motrices déficientes. Il se différencie du tracé neurogène où l'on retrouve une sommation temporelle ;
- l'amplitude faible des potentiels d'unité motrice, qui, pris séparément, sont très brefs et fréquemment polyphasiques ;
- la présence de potentiels en rafales pseudomyotoniques qui serait assez spécifique des D.M. de Becker et Duchenne (BUCHTAL et ROSENFALCK 1963).

L'électro-diagnostic et l'E.M.G. classiques permettent de différencier atteintes myogène et neurogène. Depuis une quinzaine d'années, ont été essayées les techniques de quantification de l'E.M.G., afin de rechercher une spécificité de certaines anomalies, et d'améliorer le dépistage des conductrices et des formes infracliniques de D.M. La mesure peut se faire manuellement sur photographies des images E.M.G., ou automatiquement à l'aide d'appareils sophistiqués.

- LES ETUDES CHEZ LES CONDUCTRICES :

1. L'ELECTRO-DIAGNOSTIC :

La seule étude électrophysiologique exhaustive se réfère à la période réfractaire absolue du muscle, lors d'une stimulation électrique (CARUSO et BUCHTAL 1965). Chez trois conductrices sûres sur trois et cinq possibles sur treize, elle a révélé un net raccourcissement de cette période réfractaire. Mais elle paraît peu utilisable en technique de routine.

2. L'E.M.G. CLASSIQUE :

EMERY et Al. (1966), SMITH et Al. (1966), THOMPSON et Al. (1967) n'ont pas observé de différence significative entre conductrices et femmes témoins. MILHORAT et GOLDSTONE (1965) l'ont trouvé d'un intérêt limité dans le dépistage des conductrices. GARDNER-MEDWIN et Al. (1971) ont constaté des décharges de haute fréquence pseudomyotoniques chez deux conductrices et des aspects fibrillatoires dans plus de deux territoires musculaires chez deux autres. La vision directe sur l'écran a permis d'observer de façon subjective la durée plus courte des potentiels d'action (P.A.) et la présence de P.A. polyphasiques (P.A.P.).

GOMEZ et Al. (1977) ont étudié, par cette méthode, deux jumelles monozygotes conductrices possibles, dont l'une présentait un tableau clinique de D.M. sévère et l'autre était normale. L'E.M.G. concordait avec la clinique dans les deux cas.

3. L'E.M.G. QUANTITATIVE :

Nous allons développer les diverses méthodes proposées en raison inverse de leur intérêt diagnostique.

A. La durée moyenne des P.A. :

1. Les méthodes manuelles de mesure :

Elles sont effectuées en aveugle à l'aide d'une règle graduée, sur photographies des images E.M.G., par plusieurs opérateurs pour chaque cliché.

En 1957, BUCHTAL a déterminé, chez des sujets normaux, une courbe montrant que la durée moyenne des P.A. est fonction de l'âge, avec une marge de 2 DS de 17,2 %. En 1963, VAN DEN BOSCH a préconisé, pour la première fois semble-t-il, d'appliquer l'E.M.G. à la détection des conductrices de D.M. La courte durée et le nombre élevé de phases des P.A. lui ont semblé les signes les plus caractéristiques du processus dystrophique. Les mesures de la durée et du nombre de phases par seconde des P.A. de plus de trois phases, chez 11 témoins et 15 conductrices (4S, 11V), lui ont permis d'exprimer un index $\emptyset$, rapport du nombre moyen de phases par P.A. à la durée moyenne des P.A. Cet index était nettement plus élevé chez les conductrices (entre 352 et 382) que chez les témoins (entre 191 et 284). Ses résultats ont été critiqués par DAVEY et WOOLF (1964) et WILLISON (1965) pour deux raisons : son travail a porté sur l'étude des P.A. supérieurs à trois phases, alors qu'on les considère comme normaux jusqu'à quatre phases, et le choix des P.A. a pu être influencé par le chevauchement de plusieurs d'entre eux. DAVEY et WOOLF (1965), chez 9 conductrices et 33 témoins, ont constaté une augmentation des valeurs de $\emptyset$ chez les conductrices, mais l'ont jugé insuffisamment significative.

GARDNER-MEDWIN (1967, 1968 a, b, c, et Al. (1971) et WALTON et Al. (1967) ont utilisé la technique de GARDNER-MEDWIN (1967), qui a déterminé un index $\emptyset$ identique à celui de VAN DEN BOSCH, mais tenant compte de l'âge selon les normes de BUCHTAL (1957) corrigées d'après ses propres témoins. La valeur moyenne normale de cet index était de 400 sec.-1 pour des P.A. de 7,5 millisecondes. Il a amélioré ainsi de 10 à 15 % le taux de détection des conductrices (1968a), de 12 % les conductrices sûres, 11 % les mères conductrices possibles, et jusqu'à 25 % les autres conductrices

possibles, alors que les filles de conductrices connues et les conductrices vraisemblables se sont révélées parfaitement normales (1969). En 1971, il a confirmé 18 conductrices (7S sur 17, 2V sur 7, 7p sur 10 ayant des C.P.K. élevées, et 2p sur 12 ayant des C.P.K. normales) et 8 myopathes de Duchenne sur 8, alors que l'examen était normal chez les témoins.

CARUSO et BUCHTAL (1965), chez deux conductrices (1S, 1V), et EMERY et Al. (1966), chez 22 conductrices connues et 12 témoins, n'ont pas observé de variations significatives, et ont conclu que la durée moyenne des P.A. n'était pas suffisamment discriminative, notamment sur le plan individuel, pour assurer le conseil génétique. HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1965), après correction en fonction de l'âge chez trois conductrices connues sur douze (1968), chez 23 conductrices (5C sur 24, 18p sur 71), JACOBS (1968) chez 3 (2S sur 6, 1V sur 2), et BENKO et Al. (1971) chez certaines de leurs conductrices, ont observé une réduction de la durée moyenne des P.A.

2. Les méthodes automatiques :

Les techniques manuelles sont longues et sujettes aux erreurs humaines. Quelques auteurs ont introduit l'automatisme dans leurs mesures afin de pallier cet inconvénient. Ces techniques présentent l'avantage d'être rapides, mais elles sont assez coûteuses. Elles mesurent la durée moyenne des P.A.

HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1971) ont utilisé le computer "ANOPS", objet d'une précédente publication (KOPEK et HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ (1969). La durée moyenne des P.A., analysée sur 1,024 P.A., était nettement diminuée chez les conductrices. Le pourcentage de détection, par rapport à une méthode classique, s'en est trouvé sensiblement amélioré.

MOOSA et BROWN (1972a) ont exposé un protocole plus sophistiqué : le signal E.M.G. passe dans un amplificateur, puis dans un appareil d'enregistrement sur bande magnétique, lui-même relié à un analyseur analogique. La lecture peut être directe ou se faire après l'examen. L'analyseur détermine automatiquement un index Ψ , inverse de la durée moyenne des P.A. de valeur 470 sec.-1 proche de celle de GARDNER-MEDWIN ($\emptyset = 400$ sec.-1). L'E.M.G. a été réalisé au maximum de contraction, et l'index corrigé en fonction de l'âge d'après les courbes de BUCHTAL (1957). L'examen a été pratiqué chez 36 enfants hospitalisés (20 pour divers tableaux myopathiques, et 15 pour des maladies autres que neuro-musculaires, servant de témoins). En considérant comme normales les valeurs de Ψ comprises entre 428 et 656 sec.-1, 75 % des myopathes ont présenté des valeurs supérieures à 656. L'examen a été positif chez 14 conductrices (3S sur 6, 1V sur 2, et 10p sur 33), les résultats étant statistiquement significatifs pour les conductrices sûres ($P < 0,001$) et possibles ($P < 0,07$) (MOOSA et Al. 1972b).

B. Les potentiels d'action polyphasiques (P.A.P.) :

VAN DEN BOSCH (1963) a remarqué la fréquence significativement plus élevée des P.A.P. chez les conductrices. Des constatations similaires ont été rapportées par CARUSO et BUCHTAL (1965), DAVEY et WOLF (1965) chez 9 conductrices, HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1965) chez 67 % de leur conductrices connues, EMERY et Al. (1966) chez 22 conductrices connues, SMITH et Al. (1966) et GARDNER-MEDWIN (1968a) chez quelques conductrices, HANSON et Al. (1968) chez une conductrice sporadique, HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1968) chez 4 conductrices connues, JACOBS (1968) chez 2 conductrices (1S sur 6, 1V sur 2), RADU et Al. (1968), BENKO et Al. (1971) chez 25 %

de leurs conductrices, GARDNER-MEDWIN et Al. (1971) chez 12 conductrices sur 45 dans plus de deux territoires musculaires, et HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1971) surtout chez les mères conductrices possibles et les filles de conductrices connues.

C. Les régions d'unité motrice (R.U.M.) du muscle :

BUCHTAL et ROSENFALCK (1963) ont constaté une réduction en nombre, durée et amplitude, des P.A. de la R.U.M. des muscles lors de D.M. RADU et Al. (1968) l'ont retrouvée chez certaines conductrices (70 % S, 63 % V, 68 % p), en notant sa variabilité chez les conductrices sûres. SMITH et Al. (1966) ont observé chez les conductrices des modifications en foyer de la durée et de l'amplitude des P.A. d'unité motrice, en concordance avec les taux d'enzymes sériques et les résultats de la biopsie effectuée dans cette région.

D. L'analyse de fréquence :

BARWICK (1963), à l'aide d'un analyseur automatique de fréquence, a étudié en aveugle 13 témoins et 21 conductrices. Il a observé une différence significative entre les deux groupes, mais la méthode n'apparaît pas suffisamment sensible pour le dépistage isolé des conductrices.

GERSTEN et Al. (1967), avec un analyseur harmonique de fréquence et selon une méthode décrite en 1965 (GERSTEN et Al.), ont noté une élévation significative de la fréquence moyenne du pic harmonique chez les mères conductrices (86 % ont présenté une moyenne du pic de fréquence supérieure à 2 D.S.). HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et KOPEK (1966), pratiquant également avec un analyseur harmonique de fréquence, ont obtenu quelques succès. Ces deux études semblent intéressantes, mais leur portée est réduite car les résultats n'ont pas été mesurés en aveugle.

GARDNER-MEDWIN (1968a), avec un analyseur de fréquence chez 12 témoins et 27 conductrices, en contraction musculaire isométrique, n'a pas confirmé les trois études précédentes.

WILLINSON (1968), appliquant une méthode automatique de mesure de la fréquence dans le type interférentiel, a obtenu des résultats prometteurs mais sa discrimination entre témoins et conductrices était insuffisante.

E. Divers :

GARDNER-MEDWIN (1968a), dans une étude comparative de trois méthodes E.M.G., concluait que l'E.M.G. d'intégration sur le muscle en contraction continue, chez 56 sujets (témoins et conductrices), était insuffisamment sensible. En 1971, il reconnaissait ne pas avoir eu connaissance de l'article de COLSTON et FEARNLEY (1967), qui, dans ce type d'E.M.G., avaient noté une influence de l'âge et du sexe sur le modèle interférentiel. Dans l'article de 1968a, il a relaté l'existence de P.A. doubles chez 2 des 23 témoins, 5 des 5 myopathes de Duchenne, et 10 des 45 conductrices.

EMERY et Al. (1966) n'ont pas observé de différence significative de l'amplitude des P.A., chez 2 conductrices sûres et 12 témoins.

- CONCLUSIONS :

L'examen électrique du muscle répond à trois méthodes : l'électro-diagnostic, l'E.M.G. classique et l'E.M.G. quantitatif à mesures manuelles ou automatiques. L'électro-diagnostic et l'E.M.G. classique ont leur intérêt, mais semblent limités dans le dépistage isolé des conductrices. L'E.M.G. quantitatif améliore parfois considérablement le dépistage, mais la méthode de mesures manuelles est longue et sujette aux erreurs humaines, et les méthodes automatiques sont coûteuses.

Comme pour les C.P.K., il est nécessaire d'inventorier le maximum de sujets dans une famille de myopathes. Utilisant les couples mère-fille(s), HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1971) ont amélioré leur taux de détection des mères conductrices de 5 %.

Pour obtenir encore de meilleurs résultats, l'examen électrique de plusieurs muscles s'impose, les muscles les plus souvent en cause étant le quadriiceps , le biceps brachial, et quelquefois le deltoïde.

Chapitre V :

- L ' E L E C T R O C A R D I O G R A M M E -

Les anomalies électrocardiographiques au cours de la D.M. sont connues de longue date, et auraient été regroupées par LOWENSTEIN et Al. (1962). Pour comprendre l'électrocardiogramme (E.C.G.) chez les conductrices, il est nécessaire de décrire l'E.C.G. des garçons affectés de D.M.D. et notre plan en tiendra compte. Les principales anomalies concernent les ondes R et S en précordiales droites.

- LES GRANDES ONDES R PRECORDIALES DROITES ET LA SOMME ALGEBRIQUE R + S EN V_1 :

: Chez les myopathes :

Ces deux anomalies, fréquemment associées, seraient assez caractéristiques de la D.M.D., quoique retrouvées à un moindre degré dans d'autres D.M. (SKYRING et Mc KUSICK 1961, EMERY 1964a, PERLOFF et Al. 1966).

L'onde R de grande amplitude en précordiales droites, surtout en V_1 , est associée à une onde Q profonde et de durée supérieure à 3/100ème de seconde (GILROY et Al. 1963, SLUCKA 1964, PERLOFF et Al. 1966, EMERY 1972). Elle a été retrouvée dans 90 % des cas de PERLOFF et Al. (1967), 96 % de ceux de SLUCKA (1968), et chez 10 des 13 myopathes examinés par MURAKAMI (1977).

La somme algébrique R + S en V_1 est anormalement élevée pour SKYRING et Mc KUSICK (1961), SLUCKA (1964), PERLOFF et Al. (1967), EMERY (1972).

. Chez les conductrices :

La grande onde R a été décrite par SKYRING et Mc KUSICK (1961) chez 6 conductrices sur 34, HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1968), MANN et Al. (1968) chez 2 conductrices sur 18 (dont 13 n'avaient pas encore atteint l'âge adulte), et EMERY (1972). MENDONÇA et Al. (1977) ont constaté une élévation modérée du voltage de l'onde R en V_1 et V_2 , chez 20 de leurs 28 conductrices.

EMERY (1964a) a remarqué que la somme algébrique R + S en V_1 était augmentée chez quelques conductrices sur les 20 examinées. En 1969 (a), il a étudié l'E.C.G. chez 107 femmes indemnes de cardiopathie, 50 conductrices (25S, 18V, et 7p avec des C.P.K. élevées), et 12 femmes affectées de D.M. des ceintures. La somme R + S était significativement plus élevée dans le groupe des conductrices et de façon caractéristique chez 4 d'entre elles, alors qu'elle était voisine de la normale chez les femmes atteintes de D.M. des ceintures. JELLET et Al. (1974) ne l'ont pas confirmé chez leurs 19 conductrices (7S, 2V, 10p).

D'autres aspects ont été décrits : des extra-systoles ventriculaires isolées chez une conductrice, (EMERY 1969a), des ondes T de bas voltage chez une conductrice (EMERY 1969a) associées à un segment ST déprimé chez une conductrice possible (JELLET et Al. 1974) et des ondes R anormales en précordiales droites chez une conductrice (EMERY 1969a).

EMERY (1969a) insiste sur la nécessité d'au moins deux tracés lus en double aveugle.

- LE RAPPORT R/S EN V_1-V_2 :

. Chez les myopathes :

La constatation en précordiales droites d'un rapport R/S égal ou supérieur à 1 chez les sujets affectés de D.M.D., a conduit à l'élaboration d'un modèle E.C.G. jugé typique : rapport R/S en V_1-V_2 supérieur ou égal à 1, onde Q d'amplitude supérieure à 3 millimètre en D_1 , VL, et précordiales gauches. (GAILINI et Al. 1958, SLUCKA et HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ 1965, SLUCKA 1968, DEMANY et ZIMMERMANN 1969, DURNIN et Al. 1971, PERLOFF 1971). Les anomalies s'accompagnent fréquemment de crochetage de Q.R.S. en V_1 ou de bloc de branche droit incomplet.

. Chez les conductrices :

Ce type d'E.C.G. a été observé par HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1968) chez 18 % de conductrices connues et possibles, 6,6 % des filles de conductrices connues et 18 % des filles de conductrices possibles, et (1971) chez environ 15 % de leurs conductrices (130 mères et 92 filles).

Elzbetia LUKASIK (1975) a tenté d'améliorer la technique en individualisant trois types E.C.G. chez ses conductrices :

- . Le modèle E.C.G. typique de la D.M.D.
- . Le modèle s'en rapprochant
 - rapport R/S en V_1 supérieur ou égal à 1
 - onde R en V_1 supérieure à celle correspondant habituellement à cet âge, selon les normes de SIMONSON (1961)
 - onde Q absente ou dans les limites de la normalité en fonction de l'âge, d'après les critères de SIMONSON (1961).
- . L'E.C.G. normal ou présentant des anomalies non spécifiques du type tachycardie ou bradycardie sinusales, bloc de branche droit, extra-systoles ventriculaires, hypertrophie ventriculaire gauche, signes ischémiques.

Elle tient compte également de l'âge des sujets car certains aspects dits juvéniles, peuvent disparaître après l'adolescence, et à partir d'un certain âge les lésions athéromateuses coronariennes entrent en jeu. Avec sa classification, elle a retrouvé le modèle typique chez 4 mères conductrices connues (12,5 %) et 5 possibles (4,8 %), 5 filles de conductrices connues (25 %) et 4 de conductrices possibles (11 %), et le modèle s'en rapprochant chez 4 mères et 1 fille.

- LA PATHOGENIE DE CES CONSTATATIONS E.C.G. :

Si les auteurs s'accordent sur les lésions E.C.G., il en est tout autrement pour la pathogénie dont il existe actuellement deux hypothèses :

1. Les anomalies E.C.G. sont la conséquence de la maladie musculaire, aux niveaux du myocarde et de sa vascularisation (LEVIN et Al. 1959, JAMES 1962, DUKE et CROSBY 1964, WARLAMIDIS et LUDWIG 1966, PERLOFF et Al. 1967, DEMANY et ZIMMERMANN 1969, EMERY 1972, MURAKAMI 1977).
2. Elles sont secondaires à des lésions juvéniles génétiquement déterminées (SLUCKA 1964, SLUCKA et HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ 1965, SLUCKA 1968).

Le problème est celui de la spécificité des signes E.C.G. de la D.M.D. Pour expliquer les grandes ondes R précordiales droites ont été invoquées les modifications du diamètre antéro-postérieur de la cage thoracique, l'hypertension artérielle pulmonaire, une conduction défectueuse secondaire au processus dystrophique et une hypertrophie ventriculo-septale. PERLOFF et Al. (1966) considèrent qu'aucune de ces raisons n'est pleinement satisfaisante. En 1967, ils ont décrit, chez deux sujets affectés de D.M.D., une fibrose interstitielle myocardique, localisée à la partie basale de la paroi libre du ventricule gauche, qu'ils ont jugée responsable des signes E.C.G. droits. LEVIN et Al (1959), JAMES (1962), DUKE et CROSBY (1964), BELLOCI et Al. (1972) ne l'ont pas confirmé. JAMES (1962) et PERLOFF et Al. (1967) ont évoqué la possibilité d'atteinte des artères nodales, responsables de troubles du rythme non spécifiques. MURAKAMI (1977), chez treize myopathes autopsiés, ont observé, chez plusieurs d'entre eux, une dilatation des chambres ventriculaires et chez presque tous des foyers de nécrose myocardique en concordance avec les aspects E.C.G. Il n'a pas relevé d'anomalies manifestes des branches de conduction, et considère que cette cardiomyopathie est secondaire à un processus dystrophique similaire à celui du muscle squelettique.

Cette cardiomyopathie de la D.M.D. présente une analogie avec la myocardiopathie idiopathique, où l'atteinte squelettique a été confirmée (SHAFIQ et Al. 1972). On y observe une atrophie prépondérante des fibres de type II. Si certains signes E.C.G. sont le reflet d'une cardiomyopathie latente, nous pouvons supposer un risque de décompensation future chez certaines conductrices. Ce phénomène semble se vérifier chez les myopathes qui décèdent fréquemment d'insuffisance cardiaque aiguë. Des études enzymatiques des isoenzymes de la L.D.H. ont été réalisées après prélèvement sanguin au niveau du sinus coronaire, mais sans résultats significatifs (PERLOFF 1971).

Il serait peut être opportun de s'aider de tests hémodynamiques et d'une technique nouvelle permettant d'inventorier le faisceau de His^{**}. Elle pourrait même être utilisée dans le dépistage des conductrices, s'il s'avérait que ces femmes présentent des troubles de la conduction non visualisables par l'E.C.G. Elle présente cependant l'inconvénient majeur de nécessiter l'introduction d'un cathéter intracardiaque.

- LES CONCLUSIONS :

Certaines anomalies E.C.G. sont considérées comme plutôt caractéristiques de la D.M.D., et leur présence chez certaines conductrices conforterait le diagnostic envisagé à l'aide d'autres examens. EMERY (1969a, 1972), MOSER et EMERY (1974) pensent qu'il faut le réserver au diagnostic différentiel entre conductrices de D.M.D. et femmes atteintes de myopathie des ceintures (qui ne présenteraient pas d'anomalies E.C.G.).

Il est cependant recommandé d'être prudent avec cet examen pour deux raisons :

1. Les anomalies "caractéristiques" de la D.M.D. peuvent se voir lors d'autres maladies musculaires, et même chez les sujets considérés comme normaux (EMERY 1969a, FOWLER et Al. 1969).
2. Certaines caractéristiques "juvéniles" peuvent disparaître après l'adolescence, et à partir d'un certain âge il faut tenir compte des lésions athé-

^{**} Nous tenons à remercier personnellement Jacques TEBIB pour nous avoir suggéré cette idée.

romateuses. Il est donc impératif de répéter les examens en moyenne tous les cinq ans avant l'âge de 20 ans, et de bien interpréter les anomalies à partir d'une quarantaine d'années.

Pour améliorer la détection isolée des conductrices, il serait peut être intéressant d'associer les deux types d'anomalies observées (grandes ondes R en précordiales droites et somme algébrique $R + S$ en V_1 , rapport R/S en V_1). EMERY (1969a) conseille de pratiquer, au minimum deux E.C.G. qui seront lus en double aveugle. HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. (1971) améliorent leur taux de détection de 11 % par l'étude E.C.G. des couples mère-fille(s). L'examen du faisceau de His pourrait avoir son intérêt dans l'éventualité de troubles de conduction infra-E.C.G., mais nous n'avons pas eu connaissance d'études faites en ce sens.

Chapitre VI :

- L A B I O P S I E M U S C U L A I R E -

Comme pour les examens précédents, il est nécessaire dans l'étude de la biopsie, chez les conductrices de D.M.D., d'envisager celle des myopathes pour permettre un parallèle entre les deux. Notre exposé suivra ce plan :

- Les généralités, comprenant l'historique, l'histogénèse de la fibre musculaire striée et un bref rappel sur la biopsie et les techniques histologiques.
- Les altérations histologiques considérées comme physiologiques.
- L'histologie de la D.M.D. installée.
- L'histologie de la D.M.D. préclinique.
- L'histologie chez les conductrices.
- Les techniques de quantification des lésions.

- GENERALITES :

I - L'HISTORIQUE :

Les premières biopsies musculaires au trocard semblent avoir été pratiquées par DUCHENNE de BOULOGNE (1865) chez des myopathes. Elles lui ont permis de suivre l'évolution de la maladie, en révélant un accroissement des adipocytes et du tissu conjonctif, responsable de la maladie pour l'auteur. ERB (1891) a retrouvé ces aspects et a décrit une atrophie et/ou une hypertrophie des fibres musculaires, une prolifération des noyaux centraux, et un clivage de certaines fibres selon leur axe longitudinal ("Splitting" des anglo-saxons).

DUBOWITZ (1963a) serait le premier à avoir utilisé la biopsie musculaire chez une conductrice de D.M.D., avec examens en microscopie conventionnelle et histoenzymologie. En 1966, MILHORAT et Al. ont introduit l'étude en microscopie électronique. Les autres travaux, encore peu nombreux, exploitent ces trois méthodes isolément ou en les associant, avec des résultats divers développés plus loin.

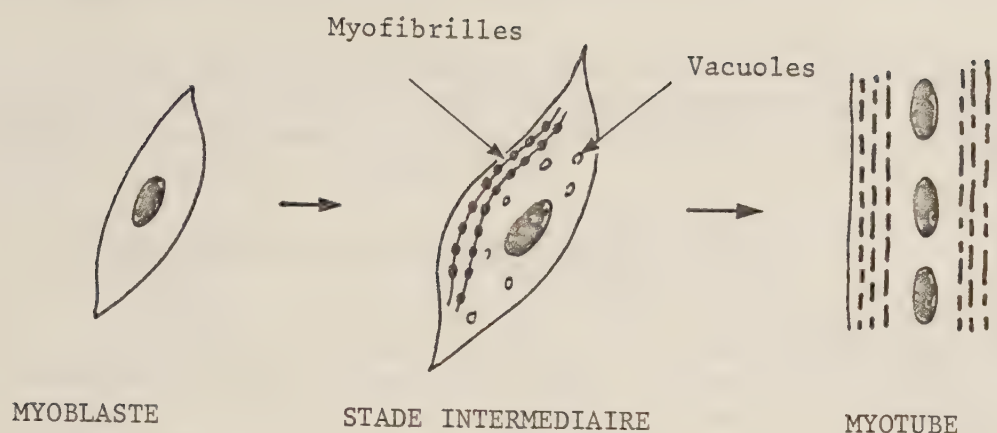
II - L'HISTOGENESE ET L'EVOLUTION ENZYMATIQUE DE LA FIBRE MUSCULAIRE FOETALE :

A. L'histogénèse (CZYBA et Al. 1975, pages 153-154) :

Ce rappel n'est pas inutile pour comprendre certains aspects microscopiques de la pathologie musculaire chez les conductrices.

Les muscles dérivent des myotomes constitués de myoblastes qui s'allongent parallèlement à l'axe de l'embryon, pour donner les fibres musculaires striées. Chaque myotome est sous le contrôle d'une racine motrice d'un nerf rachidien ou crânien.

Une fibre musculaire résulterait d'un myoblaste, ou d'un groupement de myoblastes divisés par mitose. Ces myoblastes se vacuolisent, en même temps qu'apparaissent des granules sombres et alignés qui constituent les myofibrilles.



Ces myofibrilles périphériques se multiplient par clivage longitudinal pendant que les noyaux axiaux le font par mitose, ce qui conduit aux myotubes. Par la suite, le cytoplasme devient axial, et les noyaux périphériques.

B. L'évolution enzymatique de la fibre musculaire striée foetale :

Lors du développement foetal, nous pouvons distinguer trois étapes dans la différenciation du muscle, selon ses deux types de fibres I et II (DUBOWITZ 1974).

1. Jusqu'à 18 semaines de gestation, il n'y a pas de division tranchée entre les deux types de fibres.
2. Entre 18 et 28 semaines, apparaît la division en types I et II, avec les aspects enzymatiques du muscle adulte, mais avec une faible proportion de fibres de type I.
3. Après 30 semaines, on retrouve l'aspect du muscle adulte.

III - TECHNIQUE HISTOLOGIQUE MUSCULAIRE :

Notre travail n'a pas pour but d'inventorier les techniques histologiques. Nous retiendrons seulement que la multiplicité des modalités de fixation, d'inclusion, et de coloration, exige une standardisation de ces techniques et du système de quantification pour un laboratoire donné. Toutes ces techniques sont décrites dans divers ouvrages et publications en particulier (ADAMS et Al. 1968, BOURNE et Al. 1973, DUBOWITZ et BROOKE 1973, WALTON et Al. 1974, HARRIMAN 1976).

Nous rappelons tout de même quelques données élémentaires pour le succès d'une biopsie :

- . Il faut se conformer aux conclusions de l'E.M.G. pour situer le muscle à biopsier.
- . En raison de lésions histologiques locales, responsables de faux résultats positifs, il faut attendre au minimum un mois après l'E.M.G. pour pratiquer la biopsie, et éviter de biopsier un muscle ayant subi récemment un traumatisme ou une injection thérapeutique.

- LES ALTERATIONS HISTOLOGIQUES CONSIDEREES COMME PHYSIOLOGIQUES :

Les anatomo-pathologistes sont assez souvent confrontés au délicat problème des altérations histologiques musculaires ni tout à fait normales, ni tout à fait pathologiques. Certaines publications récentes ont tenté une appréciation quantitative de ces lésions.

I - EN MICROSCOPIE PHOTONIQUE ET HISTOENZYMOLOGIE :

MELTZER et Al. (1976b) ont étudié l'histoenzymologie musculaire chez 28 volontaires (17 hommes et 11 femmes), sans antécédents de maladie neuromusculaire, de traumatisme musculaire, ou d'exposition à des produits chimiques. Sur les 28 biopsies, 22 ont révélé des anomalies (17 fois des noyaux centraux, 15 fois des petites fibres rondes, 11 fois des petites fibres angulaires et 9 fois des fibres angulaires). Le péronier bref est plus intéressé que le vaste latéral. Les auteurs ont considéré comme normal les groupements de moins de 16 fibres d'un même type (pour BLACK et Al. 1974, le mode de groupement de plus de 15 fibres répondrait à des lésions de dénervation, retrouvées chez environ 20 % de la population !!!). Le pourcentage de "fibres encloses" (fibres complètement entourées de fibres du même type A.T.P. asique myofibrillaire) était de 1,5 %, chiffre sensiblement identique à ceux de JENNEKENS et Al. (1971) et JOHNSON et Al. (1973). Le pourcentage de noyaux centraux était de 11 pour 1000 pour le vaste latéral et 17 pour 1000 pour le péronier bref. Le sexe ne semblait pas intervenir.

Les auteurs en ont conclu que leurs constatations étaient quantitativement inférieures à ce que les pathologistes considèrent habituellement comme normal.

II - EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

RESKE-NEILSEN et HARMSSEN (1972), FISCHMAN et Al. (1973) ont décrit l'existence de bandes Z ondulantes ("streaming band Z" des anglo-saxons) chez des sujets normaux, FISCHMAN et Al. ayant quantifié les lésions étendues. MELTZER et Al. (1976a) ont étudié les lésions focales et étendues relatives aux bandes Z ondulantes et à la rupture myofibrillaire, chez 34 volontaires sains. Ils en ont tiré les constatations suivantes :

- . L'étude des préparations en coupes semi-fines au contraste de phase est suffisante pour visualiser la présence de lésions.
- . Chez 24 des 34 sujets examinés (soit 70 %) ont été observées des bandes Z ondulantes.
- . Chez 5 des 34 sujets (soit près de 15 %) ont été observées 1 à 2 % de fibres présentant des ruptures myofibrillaires focales ou étendues, associées chez quatre à des bandes Z ondulantes.

MELTZER et Al. en ont conclu que le fait de trouver ces bandes Z ondulantes, lors de nombreuses maladies neuromusculaires et chez des sujets sains, appelait à une quantification de ces lésions, la référence à une méthode statistique plus discriminative que la règle des 95 % s'avérant souhaitable, pour éviter les faux positifs lors d'études individuelles.

- L'HISTOLOGIE DE LA D.M.D. :

I - EN MICROSCOPIE PHOTONIQUE :

Nous n'entrerons pas dans le détail des lésions histologiques désormais classiques dans cette maladie, et décrites dans nombre de publications et d'ouvrages réputés dont ceux de BELL et CONEN (1968), MASTAGLIA et KAKULAS (1969), BOURNE et Al. (1973), DUBOWITZ et BROOKE (1973), ADAMS (1975), HARRIMAN (1976), BOXLER et JERUSALEM (1977).

Nous rappellerons seulement le caractère clairsemé de l'atrophie myogène, les variations de calibre des fibres, la nécrose, la phagocytose et l'évolution scléro-adipeuse secondaire.

BOXLER et JERUSALEM (1977) ont rapporté une étude biopsique de 16 sujets affectés de D.M.D., 183 atteints de diverses maladies neuromusculaires et 22 témoins, concernant les "fibres hyperréactives" (hyalines et opaques). Si elles ne sont pas spécifiques de la D.M.D., un taux supérieur à 1 % de ces fibres paraîtrait cependant assez significatif.

II - EN HISTOENZYMOLOGIE :

Un certain nombre d'auteurs y ont travaillé : MASTAGLIA et KAKULAS (1969), DUBOWITZ et BROOKE (1973), BOURNE et Al. (1973), ABDEL-HAMID et Al. (1977), BALOH et CANCELLA (1977) et PONGRATZ et KOPPENWALLNER (1977).

Les enzymes habituellement utilisés, en histoenzymologie musculaire, sont les suivants :

- . adénosine triphosphase (ATPase) à différents pH (4,3 - 4,6 - 9,4) qui donnent des colorations différentes de chaque type ;
- . la phosphorylase ;
- . la succinodéshydrogénase (S.D.H.) dont l'équivalent anglo-saxon est la N.A.D.H.-T.R. ou D.P.N.H. ;
- . la glucose-6 phosphate déshydrogénase (G.6.P.D.).

Si nous nous référons aux diagrammes de DUBOWITZ et BROOKE (1973), nous remarquons que l'atrophie atteint les deux types de fibres (I et II) avec une prédominance du type I, et que l'hypertrophie assez fréquente touche de façon égale les fibres de type I et des sous-types II_A et II_B. On retrouve autant de fibres de type I que de type II.

Pour ABDEL-HAMID et Al. (1977) la plupart des changements observés chez 16 jeunes garçons affectés de D.M.D., sont comparables avec les aspects du muscle foetal entre 18 et 28 semaines de gestation, ce qui suggère un blocage de la maturation enzymatique musculaire à ce stade, la détérioration musculaire étant plus tardive.

Pour PONGRATZ et KOPPENWALLNER, l'histoenzymologie pourrait être utile pour différencier la D.M. et les polymyosites. Les fibres de type II seraient significativement plus petites que les fibres de type I dans les polymyosites alors que c'est le contraire dans la D.M., notamment la D.M.D.

III - EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

Les premières études ultrastructurales, dans la D.M. et la D.M.D., semblent remonter à 1960 (MÖLBERT). Elles ont été suivies, entre autres, de celles de FARDEAU (1969), BOURNE et Al. (1973), DUBOWITZ et BROOKE (1973), HUDGSON et MASTAGLIA (1974), CULLEN et FULLTHORPE (1975), HARRIMAN (1976), WAKAYAMA (1976) SWASH et FOX (1976).

En 1969, FARDEAU a exposé les résultats d'une étude ultrastructurale des biopsies de 28 sujets affectés de diverses D.M. dont 2 D.M.D., résultats comparés à ceux de la littérature. Les altérations observées ont été classées en cinq grands types : les modifications des structures myofibrillaires, les anomalies mitochondriales, les anomalies du réticulum sarcoplasmique, les anomalies nucléaires, et enfin les diverses autres.

1. Les modifications des structures myofibrillaires :

Ce sont les plus fréquentes et les plus importantes. La dislocation des bandes Z, avec présence de filament ondulants le long des sarcomères adjacents, et l'existence de nombreux bâtonnets peut être originaires des bandes Z, sont les plus fréquemment retrouvés. Les myofibrilles seraient plutôt observés dans la dystrophie myotonique.

2. Les anomalies mitochondriales :

Le nombre des mitochondries peut être augmenté ou diminué, mais ce n'est pas significatif car variable avec le type histochimique de la fibre. On retrouve parfois un gonflement matriciel, et des inclusions intra-mitochondriales cristallines, sphériques, ou en barre, plutôt caractéristiques de dystrophie myotonique.

3. Les anomalies du réticulum sarcoplasmique :

Le gonflement et la vacuolisation sont considérés par certains auteurs comme des signes précoces de D.M. Les agrégats tubulaires parallèles à l'axe des fibres sont retrouvés aussi lors de dyskaliémies. Dans la D.M.D., on retrouverait un aspect de complexe tubulaire en rayon de miel, qui serait formé par le système transverse T.

4. Les anomalies nucléaires :

On observe des anomalies de distribution du type chaînettes nucléaires centrales, plutôt caractéristiques de la maladie de Steinert, des anomalies de structure du type noyaux indentés ou grimaçants, et des résidus pycnotiques possédant une double membrane (plutôt observés lors de dystrophie myotonique).

5. Les autres anomalies :

Elles sont diverses : prolifération de l'appareil de Golgi, vésicules lysosome-like, foyers de désorganisation myofibrillaire, vacuoles autophagiques.

L'auteur conclut qu'aucune lésion n'est spécifique, mais que certaines associations de lésions peuvent être rapportées à un certain type de D.M., notamment les dystrophies myotoniques.

- L'HISTOLOGIE DE LA D.M.D. PRECLINIQUE :

L'intérêt de cette D.M. préclinique est qu'elle représente une charnière entre les observations faites chez les myopathes et les conductrices. Les lésions ont été décrites par PEARSON (1962), HUDGSON et Al. (1967b) et BRADLEY et Al. (1972).

I - MICROSCOPIE PHOTONIQUE CONVENTIONNELLE :

Habituellement, on retrouve de la nécrose, des aspects de phagocytose et de régénération, considérés comme assez caractéristiques de l'état pré-clinique (HUDGSON et Al., 1967b). BRADLEY et Al. (1972) ont observé les mêmes lésions, mais ont remarqué en plus un nombre modéré de fibres hyalines, une petite augmentation du tissu conjonctif fibreux interstitiel, et une variation de la taille des fibres. Ils considèrent qu'il est inutile de pratiquer des biopsies avant l'âge de deux mois. PEARSON (1962), chez deux myopathes précliniques, a observé une hypertrophie de certaines fibres, des fibres musculaires basophiles régénératives, avec des noyaux volumineux nucléolés, et un accroissement du tissu conjonctif qui apparaîtrait secondairement.

II - EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

HUDGSON et Al. (1967b) ont étudié trois garçons dans la parenté de myopathes de Duchenne, dont deux cliniquement indemnes au moment de la biopsie et qui ont présenté secondairement des signes de D.M. Le troisième manifestait des signes précoces de D.M. Les C.P.K. étaient élevées et la microscopie photonique a révélé des anomalies qualitatives de la D.M.D. avérée et de la D.M.D. préclinique. La microscopie électronique a montré quelques anomalies de type D.M. nette, avec des nécroses à la fois focales et étendues, à l'intérieur de la fibre musculaire, des dépôts de fibres collagènes contre la membrane sarcolemmique, et des macrophages. Mais certaines altérations ont été retrouvées avec une particulière fréquence et sembleraient assez caractéristiques de l'état préclinique : présence d'un grand nombre de structures lysosome-like, de corps myéliniques et lipidiques, qui représenteraient les premiers produits de dégradation des macromolécules lésées dans la structure interne des fibres musculaires.

Le signe le plus précocément observé serait la modification des bandes Z et des myofilaments adjacents, à proximité des éléments dilatés du système sarco-tubulaire.

- L'HISTOLOGIE CHEZ LES CONDUCTRICES :

I - EN MICROSCOPIE PHOTONIQUE CONVENTIONNELLE :

Les premières études remontent à 1963 (DUBOWITZ a et b., EMERY, PEARSON) et ont été suivies de nombreuses autres (MACCIOTTA et Al. 1964, EMERY 1965a et b, STEPHENS et LEWIN 1965, KOWALESKI et Al. 1966, PEARCE G.W. et Al. 1966, SMITH et Al. 1966, IONASESCU et Al. 1968, KAKULAS et Al. 1968, RADU et Al. 1968, ROY et DUBOWITZ 1970, GARDNER-MEDWIN et Al. 1971, GOMEZ et Al. 1977).

- Tableau n° 7 : LA MICROSCOPIE PHOTONIQUE DANS LE DEPISTAGE DES CONDUCTRICES DE D.M.D.

AUTEURS	DATE	Nombre de témoins examinés	Nombre de conductrices examinées	Nombre de conductrices avec des lésions histologiques			REMARQUES Nombre de témoins avec lésions dans les limites de la normale
				I	II	TOTAL	
DUBOWITZ	1963a		1	0	1	1	
DUBOWITZ	1963b		4	0	4	4	
PEARSON et Al.	1963		2	0	2	2	
MACCIOTTA et Al.	1964		1	0	1	1	
EMERY	1965b	3	7	2	3	5	3
PEARCE G.W. et Al.	1966	14	8	4	4	8	5
HANSON et Al.	1968		1	0	0	0	
IONASESCU et Al.	1968		26	0	17	17	
RADU et Al.	1968		19	7	6	13	
KAKULAS et Al.	1968		9	0	3	3	
ROY et DUBOWITZ	1970		9	0	5	5	
GARDNER-MEDWIN & Al.	1971	14	14	5	4	9	5
MOSER et Al.	1971		7	1	3	4	
IONASESCU et Al.	1971		10	0	3	3	
AFIFI et Al.	1973		5	1	1	2	
IONASESCU et Al.	1973		63	0	8	8	
GOMEZ et Al.	1977		2	0	1	1	
TOTAL		31	188	20 11 %	66 35 %	86 46 %	13 42 %

I = lésions considérées comme étant dans les limites de la normale
 II = lésions significatives = examen positif

Toutes les anomalies histologiques décrites dans la D.M.D. chez le garçon, sont retrouvées chez les conductrices à des degrés variables en qualité et quantité, et chez quelques unes d'entre elles. Les altérations les plus fréquentes consistent en variations de taille, hypertrophie et nécroses focales de certaines fibres. Ces nécroses focales ont un intérêt et nous verrons pourquoi dans le chapitre "Problèmes Génétiques posés par certaines constatations". L'hypertrophie est observée par EMERY (1965 a et b), IONASESCU et Al. (1968), GARDNER-MEDWIN et Al. (1971). Pour IONASESCU et Al., il s'agirait d'un phénomène propre à la D.M. progressive et non un phénomène compensateur physiologique, comme nous pouvons le constater dans certaines atrophies neurogènes, car nous observons dans ces fibres hypertrophiques des noyaux centraux et une dégénérescence hyaline. Pour GARDNER-MEDWIN et Al. ce serait le fait d'un état de D.M. préclinique.

La plus grosse étude histologique, avec les résultats les plus précis, semble être celle de IONASESCU et Al. (1968) chez 26 conductrices, dont 17 (5S, 4V, 8p) avec des altérations histologiques.

Le tableau 7 est intéressant pour ces résultats : 42 % de témoins et 11 % de conductrices révèlent des modifications histologiques considérées comme physiologiques, alors que 35 % des conductrices présentent des altérations jugées dystrophiques. Elles sont plus fréquemment retrouvées chez les conductrices à symptômes cliniques et chez les conductrices connues (DUBOWITZ 1963 a et b, PEARSON et Al. 1963). La tendance à la focalisation des lésions sur une portion de fibre ou un petit groupe de fibres musculaires (EMERY 1965, PEARCE et Al. 1966, MOSER et Al. 1971) est une caractéristique habituelle chez ces femmes, et a son importance pour la pathogénie.

DUBOWITZ (1963a), MACCIOTTA et Al. (1964), STEPHENS et LEWIN (1965) ont pu établir, à partir d'un certain nombre de coupes de tissu musculaire de conductrices à symptômes cliniques, une certaine corrélation anatomoclinique avec certains signes cliniques chez ces femmes.

Pour IONASESCU et Al. (1968), la nécrose serait responsable de l'élévation des enzymes sériques d'origine musculaire. En effet, chez 8 de leurs conductrices ayant des taux de C.P.K. et d'aldolase normaux, ils ont constaté une hypertrophie de certaines fibres et une dégénérescence hyaline, et chez 9 autres, avec des taux élevés de ces enzymes, des fibres nécrosées.

II - EN HISTOENZYMOLOGIE :

DUBOWITZ (1963 a et b) a utilisé, chez cinq femmes et pour la première fois semble-t-il, l'histoenzymologie comme moyen de dépistage des conductrices de D.M.D., mais sans succès. PEARSON et Al. ont observé des altérations en microscopie photonique mais non en histoenzymologie. Le tableau 8 donne un aperçu de la littérature sur le sujet.

AUTEURS	DATE	NOMBRE DE TEMOINS	NOMBRE DE CONDUCTRICES	TYPE DE FIBRES AFFECTEES		ANOMALIES	
				I	II	Quantitatives	Qualitatives
DUBOWITZ	1963a	0	1 (S)	0	0	0	0
DUBOWITZ	1963b	0	4 (connues)	0	0	0	0
PEARSON et Al.	1963	0		0	0	0	0
ROY & DUBOWITZ	1970	0	9 (4S-1V-4p)	X	0	0	X
MORRIS & RAYBOULD	1971	6	11 (3S-2V-6p)	X	0	X	X

- Tableau n° 8 : L'HISTOENZYMOLOGIE DANS LE DEPISTAGE
DES CONDUCTRICES DE D.M.D.

I = fibres de type I

II = fibres de type II

X = désigne le type de fibres affectées ou la présence d'anomalies

Seuls ROY et DUBOWITZ (1970) et MORRIS et RAYBOULD (1971) ont constaté des anomalies histoenzymologiques, qui sont toujours localisées dans les fibres de type I.

Ces altérations consistent habituellement en zones d'inactivité oxydative, centrales ou non (type "core-like"), ou en quelques masses sous sarcolemmiques et agrégats à forte activité oxydative.

Les conductrices sûres sont les mieux représentées (2 sur 4 pour ROY et DUBOWITZ, et 3 sur 3 pour MORRIS et RAYBOULD), leur taux de C.P.K. étant généralement élevé (1 sur 2 pour ROY et DUBOWITZ et 3 sur 3 pour MORRIS et RAYBOULD), bien qu'il n'y ait pas toujours de corrélation entre les taux de C.P.K. et l'histoenzymologie.

MORRIS et RAYBOULD ont étudié 11 conductrices et 6 hommes sains (à titre de témoins). L'examen histologique a porté sur 300 fibres musculaires par lame, de façon à en tirer un "pourcentage de fibres anormales" (P.F.A.). Ce P.F.A. variait de 0 à 0,9 % chez les témoins, et de 0,7 à 15,7 % chez les conductrices. La normale étant estimée à 1 %, 10 conductrices sur 11 ont révélé un P.F.A. supérieur à 1 %.

III - EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

Les publications sur l'étude ultrastructurale chez les conductrices sont un peu plus nombreuses que pour l'histoenzymologie. Nous en avons recensé 9, auxquelles nous avons affecté des numéros (de 1 à 9), afin d'alléger l'énumération des lésions, faite en fonction de l'intérêt pathologique des aspects lésionnels (AFIFI et Al. 1973 (1), BECKMANN et Al. 1962 (2),

FISHER et WISSINGER 1972 (3), HANSON et Al. 1968 (4), IONESCU et Al. 1975 (5), KETELSEN et Al. 1970 (6), MILHORAT et Al. 1966 (7), ROY et DUBOWITZ 1970 (8), SMITH et Al. 1966 (9)).

1. Les bandes Z ondulantes :

Elles peuvent être irrégulières (1,4), proliférantes (6), présenter des épaississements localisés (1, 5, 6), contenir des corps de densité variable et reliés à ces bandes Z (5), ou s'associer à une désorientation des tubules T (3). Elles sont considérées comme une réaction non spécifique du muscle à un état pathologique, et ont été décrites pour la première fois par SEITELBERGER et Al. (1961) et SHY et Al. (1962) dans la myopathie congénitale à "axes centraux".

2. Les altérations myofibrillaires et myofilamentaires :

On peut observer : une accentuation de l'espace intermyofibrillaire s'associant à une homogénéisation myofibrillaire (2), une variation de taille ou de diamètre (2), une dégénérescence myofibrillaire focalisée formant une masse dense hétérogène (1, 5, 6, 7, 9), pouvant être remplacée par du glycogène ou des organelles (8), une fragmentation sarcomérique avec formation de lacunes occupées par des mitochondries (3, 5), et une perte focalisée des myofilaments (1, 2, 4, 8).

3. Les anomalies mitochondriales :

Il s'agirait des constatations les plus fréquentes. Les mitochondries peuvent être vacuolisées ou gonflées (2, 4, 7, 8), variables dans leur nombre, leur taille et leur forme (1, 2, 5, 6, 8) ou dans l'aspect des crêtes (1, 3, 8). Elles peuvent contenir des inclusions paracrystallines entourées d'une membrane de 60 Å (1), décrites pour la première fois par SHY et Al. (1966) dans un cas de "myopathie mégaconiale", et répondant à une réaction pathologique non spécifique de la mitochondrie.

Elles peuvent se grouper en agrégats sous-sarcolemmiques ou situés au centre de la cellule (1, 5, 8), avec parfois présence de corps osmiophiles et de gouttelettes lipidiques entre les mitochondries (1). Ces agrégats répondraient à une réaction non spécifique du muscle lors d'une demande métabolique accrue, peut être destinée à la régénération musculaire.

4. Les anomalies nucléaires :

On peut observer quelques noyaux centraux au voisinage d'organites en souffrance (1, 3, 5), des chaînettes nucléaires (1, 5). Il a même été constaté des formations intranucléaires filamenteuses, libres, rangées en banc de poissons (5), et attribuées à de possibles particules virales.

5. Les altérations du sarcolemme :

Il peut s'agir d'un épaississement modéré (3, 8), avec rupture occasionnelle ou discontinuité, dans les fibres en dégénérescence hyaline avancée (8).

6. Les figures de régénération :

Elles se manifestent par la présence de cellules satellites (1, 6, 7, 8).

7. Les diverses autres lésions :

Elles consistent en sarcotubules dilatés, au niveau des zones en dégénérescence (3, 4, 7, 8), ou au voisinage des noyaux centraux et des bandes

Z altérées (1, 2), en désorganisation sous-sarcolemmique se rapprochant des masses sarcoplasmiques (5). Les autres lésions sont de peu d'intérêt, car elles sont identifiables lorsqu'on les cherche attentivement (pigments lipofusciniques, corps lysosomiaux, corps myéline-like ou corps membranaires).

DONC, les anomalies des bandes Z et de l'architecture sarcomérique sont les plus fréquemment retrouvées, et nous semblent les plus caractéristiques. Nous avons remarqué que certains aspects lésionnels sont plus particulièrement observés par certains auteurs. Il se pourrait que les techniques de fixation ou d'inclusion influent plus précisément sur certaines structures. Ces aspects lésionnels sont constatés sur toutes ou la plupart des biopsies propres à une étude : vacuolisation et gonflement mitochondrial (3), dégénérescence myofibrillaire focalisée remplacée par du glycogène, des organelles anormales, ou des fragments de bandes Z (1, 8), fragmentation des sarcomères entraînant la formation de lacunes importantes contenant des mitochondries (3), présence de bandes Z ondulantes associées à une désorientation des tubules T (3), chaînes nucléaires (5), pigments lipofusciniques et corps lysosomiaux (8).

L'apport de l'ultrastructure dans le dépistage des conductrices est regroupé dans le tableau 9. Les lésions, les plus souvent observées, se situent dans la colonne des lésions rapportables à un état de D.M. infraclinique.

AUTEURS	DATE	I	II	III	IV
MILHORAT et Al.	1966	17	4	6	
SMITH et Al.	1966	2		2	
HANSON et Al.	1968	1		1	
BECKMANN et Al.	1969	2		1	1
ROY et DUBOWITZ	1970	9	5	4	
FISHER et WISSINGER	1972	19		18	
AFIFI et Al.	1973	5		5	
IONESCU et Al.	1975	15		11	

- Tableau n° 9 : L'ULTRASTRUCTURE DANS LE DEPISTAGE DES CONDUCTRICES
DE D.M.D.

- I = nombre de conductrices examinées
 II = nombre de conductrices dont les anomalies se situent dans les limites de la normale
 III = nombre de conductrices dont les lésions peuvent être rapportées à un état de D.M. infraclinique
 IV = nombre de conductrices dont les lésions peuvent être rapportées à un état de D.M. avérée.

Conclusions sur l'histologie chez les conductrices :

Aucune lésion n'est spécifique, mais le fait que les femmes biopsiées aient été sélectionnées scrupuleusement, permet de supposer que la présence d'anomalies modérées, considérées actuellement comme pathologiques, puisse refléter un état de D.M. infraclinique. Le problème majeur est de quantifier ces lésions, observées parfois chez des sujets "sains".

- LES TECHNIQUES DE QUANTIFICATION :

I - EN MICROSCOPIE PHOTONIQUE CONVENTIONNELLE :

A. La taille des fibres :

ADAMS et Al. (1968) considèrent qu'il faut opérer à un grossissement de 400 avec un oculaire micrométrique, ou sur photographies avec une règle graduée (technique plus facile et permettant une vérification).

Les résultats seraient plus précis sur coupes en congélation, car l'inclusion en paraffine provoque une contraction moyenne de la fibre voisine de 20 %, et de nombreuses fibres présentent une séparation artificielle entre sarcolemme et myofibrilles.

On choisit 150 fibres au hasard dans un champ de 200 fibres coupées transversalement. Il faut tenir compte de plusieurs facteurs de variation de la taille des fibres, à savoir l'âge, le sexe, le muscle biopsié, le type de fibre (les fibres de type I sont plus petites que les fibres de type II, ce qui exige donc l'utilisation de l'histoenzymologie pour une étude objective).

On considère qu'une fibre est atrophique si son diamètre est inférieur à 30 microns, et hypertrophique si son diamètre est supérieur à 70 microns. On peut ainsi établir un grading de sévérité en fonction du pourcentage de fibres atrophiques :

<i>Grading de sévérité</i>	<i>Pourcentage de fibres atrophiques</i>
0	0 à 2
1	2 à 20
2	20 à 50
3	50 à 80
4	80 à 95
5	95 à 100

B. Quantification des altérations :

Elles concernent principalement les variations de taille, la dégénérescence myofibrillaire, et la nécrose ou la disparition de la fibre.

1. Méthode subjective (ADAMS et Al. 1968, ROY et DUBOWITZ 1970) :

On définit un certain nombre de croix (0, +, ++, +++,...) ou d'astérisques (0, *, **, ***,...) pour chaque anomalie, en fonction du degré de gravité évalué d'après notre jugement personnel. Pour réduire ce facteur personnel, il convient d'opérer en double aveugle, avec trois ou quatre opérateurs différents et en pratiquant une moyenne des résultats établis d'après trois degrés de gravité :

- .1 - biopsie normale
- .2 - anomalies considérées comme physiologiques
- .3 - anomalies jugées "dystrophiques".

Cette technique est somme toute d'évaluation difficile, car certaines lésions minimales retrouvées chez des conductrices de D.M.D., et des témoins, ont été décrites dans le muscle inactif et celui des sujets âgés (PEARCE et Al. 1966).

2. Méthode objective :

On compte, au hasard, 100 fibres sur une coupe en section transversale et une cinquantaine en section longitudinale. On détermine le pourcentage de fibres altérées, ce qui va nous permettre de déterminer un grading de sévérité. Il faut récuser les coupes sériées qui présentent le risque de compter deux fois les mêmes lésions.

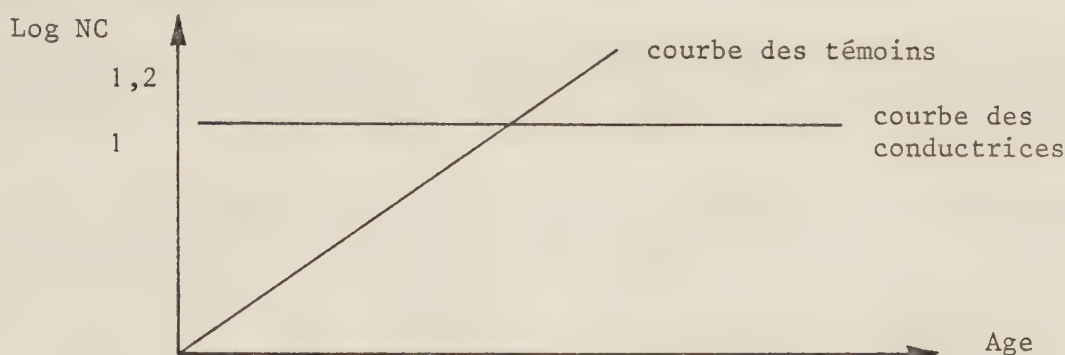
<i>Grading de sévérité</i>	<i>Pourcentage de fibres altérées</i>
0	0 à 5
1	5 à 20
2	20 à 40
3	40 à 60
4	60 à 80
5	80 à 100

C. Le comptage des noyaux centraux chez les conductrices de D.M.D. :

BAKER et Al. (1971) et MORGAN (1974) ont mis au point une technique de détection des conductrices reposant sur le comptage des noyaux centraux. Des biopsies ont été pratiquées chez 58 témoins des deux sexes décédés accidentellement, et chez 17 conductrices connues de D.M.D. Plusieurs muscles ont été biopsiés chez les témoins et seulement le grand droit de l'abdomen chez les conductrices. Les coupes ont été effectuées en congélation avec la technique à l'isopentane associé à l'azote liquide. L'examen des lames a porté sur 500 fibres de chaque muscle, en comptant comme noyau central tout noyau séparé du sarcolemme par du sarcoplasme, et en éliminant les préparations trahissant une biopsie pratiquée au voisinage d'insertions tendineuses.

Les résultats :

La représentation graphique du logarithme du nombre des noyaux centraux (N.C.) en fonction de l'âge montre, pour le muscle grand droit de l'abdomen chez les témoins, une droite à pente ascendante (ce qui signifie que le nombre de noyaux centraux s'accroît avec l'âge) et chez les conductrices une droite proche de l'horizontale (entre $\text{Log NC} = 1$ et $\text{Log NC} = 1,2$) ce qui signifie que les conductrices ont plus de noyaux centraux que les témoins et que ce nombre reste stable avec l'âge.



Représentation graphique du logarithme des noyaux centraux en fonction de l'âge, pour le muscle grand droit de l'abdomen.

La discussion :

Les auteurs introduisent le calcul de probabilité selon le théorème de Bayes, en calculant d'abord le rapport du comptage des noyaux centraux à chaque âge, chez les femmes témoins et les conductrices, ce qui va nous donner un premier pourcentage de probabilité : C

$$C = \frac{\text{nombre de femmes témoins avec un certain nombre de NC pour 100 fibres}}{\text{nombre de conductrices avec le même nombre de NC au même âge}}$$

Ensuite, ils utilisent le théorème de Bayes avec le raisonnement suivant : si une conductrice possible présente un coefficient C d'une valeur déterminée et 1 chance sur 2 d'être hétérozygote, quelle est sa probabilité d'être hétérozygote par le comptage des NC.

La conclusion :

Les auteurs envisagent d'autres études, pour rechercher un muscle plus riche en renseignements que le grand droit de l'abdomen, et pour voir si les muscles de témoins vivants donnent les mêmes résultats que ceux de témoins autopsiés.

II - EN HISTOENZYMOLOGIE :

La quantification en histoenzymologie répond à la méthode des histogrammes du nombre et du calibre des fibres musculaires et au calcul des facteurs d'atrophie et d'hypertrophie.

La technique est simple et aisément reproductible. Elle aboutit à l'élaboration d'un graphique du nombre de fibres en fonction de leur diamètre et du type de fibre (I ou II). On obtient donc deux courbes, une pour les fibres de type I et une pour les fibres de type II, que l'on peut comparer secondairement à des courbes standard pour déterminer quel est le type lésé (voir DUBOWITZ et BROOKE, 1973).

III - EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

ADAMS et Al. (1968) proposent l'utilisation du microscope à balayage, relié à un computer analytique, de façon à recenser dans chaque fibre le nombre de myofibrilles et pouvoir ainsi déterminer une anomalie de nombre ou de diamètre.

CULLEN et FULLTHORPE (1975) ont tenté une classification en cinq stades des altérations musculaires observées dans la D.M.D. :

- . Stade 1 : fibres apparemment normales ;
- . Stade 2 : fibres avec bandes Z ondulantes et discontinues, distension d'un sarcomère avec forte contraction des sarcomères voisins (serait considérée par beaucoup comme un artéfact) ;
- . Stade 3 : accentuation des anomalies précédentes, et présence d'anomalies mitochondriales et du réticulum sarcoplasmique ;
- . Stade 4 : homogénéisation du matériel contractile (qui correspond à la hyalinisation en microscopie photonique) ;
- . Stade 5 : apparition des macrophages et de fibres régénératives au voisinage des fibres altérées.

A ces aspects, il faut ajouter tous les états intermédiaires difficilement classables.

- CONCLUSIONS SUR LA BIOPSIE MUSCULAIRE :

Aucune lésion histologique musculaire n'est spécifique de la D.M.D., et encore moins de l'état de conductrice. L'association et la focalisation de certaines lésions permet d'envisager la probabilité d'un processus "dystrophique" musculaire chez certaines conductrices, notamment les conductrices connues (sûres et vraisemblables). L'histoenzymologie montre l'atteinte des fibres de type I chez les conductrices, ce qui est à retenir.

Diverses améliorations ont été proposées au dépistage des conductrices. Ce sont des techniques de quantification ou d'appréciation du degré de gravité des lésions. Nous en retiendrons :

- . le comptage des noyaux centraux avec utilisation du calcul de probabilité faisant intervenir le théorème de Bayes ;
- . les histogrammes du diamètre et du nombre des fibres en fonction des types I et II avec calcul des facteurs d'atrophie et d'hypertrophie ;
- . l'appréciation subjective des lésions en double aveugle.

Chapitre VII :

- L E S D I V E R S E S A U T R E S E T U D E S -

Afin d'améliorer le taux de détection des conductrices, diverses études ont été entreprises avec plus ou moins de succès. Nous en développons quelques unes, mêlant généralement D.M. et conductrices.

- LES ERYTHROCYTES ET LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE :

En 1973, MORSE et HOWLAND, se référant aux travaux de HOWLAND et CHALBERG (1973) sur les troubles de la perméabilité protonique dans les mitochondries de foie d'animaux myopathes, concluaient à la probabilité d'une anomalie membranaire générale dans la D.M. Leur étude, au microscope à balayage, d'hématies de souris myopathes et normales, a révélé un pourcentage plus élevé d'échinocytes (hématies crénelées) chez les premières, quelque soit la tonicité du milieu utilisé. Chez l'homme, MATHESON et HOWLAND (1974) ont retrouvé ces échinocytes chez les témoins (7,4 % chez les hommes et 4 % chez les femmes), chez les myopathes (D.M. des ceintures, de Duchenne et facio-scapulo-humérale) à des taux supérieurs à 17 %, et chez 3 conductrices de D.M.D. Les pourcentages d'échinocytes étaient les plus importants dans la D.M.D. (jusqu'à 98,2 %) et chez les conductrices (jusqu'à 39,9 %). Ces résultats n'ont pas été confirmés par MIALE et Al. (1975), ce que MATHESON et HOWLAND (1975) ont attribué à un non respect scrupuleux de leur technique, en rappelant qu'une modification même minime peut changer les résultats. Ainsi, MILLER et Al. (1976), avec une méthode différente, ont observé 2 à 5 % de stomatocytes (hématies en cupule) chez les témoins, 20 à 80 % chez les myopathes (D.M. myotonique et de Duchenne) et un fort pourcentage chez les conductrices de D.M.D. (2S, 1V, 4p). Pour BESSIS (1973), un pH bas conduirait à la formation de stomatocytes et un pH haut à celle d'échinocytes, mais MILLER et Al. (1976) ont retrouvé peu d'échinocytes à pH 9.

En microscopie photonique, à un grossissement de 450 en milieu isotonique, MATHESON et HOWLAND (1974) ont observé les échinocytes, mais la discrimination était insuffisante dans les cas limites. LUMB et EMERY (1975) ont amélioré cette technique en examinant les hématies à un grossissement de 625, et en classant les échinocytes selon BESSIS (1972) lorsqu'il s'agissait d'échinocytes de type II (plats) et III (ovoïdes ou sphériques). L'étude, qui concernait 17 témoins, 9 myopathes de Duchenne et 17 conductrices (6S et 11V), a révélé une différence significative des pourcentages d'échinocytes entre témoins et myopathes ($P < 0,01$) et entre témoins et conductrices ($P < 0,001$), mais avec un chevauchement chez certains sujets. Les auteurs en ont conclu à l'intérêt de ce test dans le dépistage des conductrices, les résultats paraissant similaires à ceux des C.P.K., mais aussi et surtout dans le dépistage anténatal lorsque l'on pourra obtenir aisément des échantillons sanguins foetaux en début de grossesse.

Dans une étude en microscopie photonique à un grossissement de 490 et 787, MATHESON et Al. (1976) s'avouent incapables d'identifier une anomalie sur les hématies de 8 sujets affectés de D.M.D. et 7 témoins du même âge. La morphologie des hématies varie de façon sensible selon le traitement auquel elles sont soumises. Les auteurs pensent que cette technique n'est pas encore assez fiable, notamment chez les conductrices de D.M.D.

Ces modifications de la surface des hématies ne sont pas spécifiques et ont été retrouvées au cours de nombreux processus pathologiques, telles les affections graves du foie, l'urémie, la bêta-thalassémie, le déficit congénital en bêta-lipo-protéine, après splénectomie, et dans diverses conditions comme l'incubation des hématies avec des acides gras ou des lysophosphatides, ou le traitement des hématies par du calcium à pH élevé. Il existe donc, lors de D.M., un trouble non spécifique de la membrane érythrocytaire qui se traduit par des déformations variables selon le pH et la manipulation. Il serait intéressant de pousser les investigations vers la recherche de déformations spécifiques pour chaque maladie ou catégorie de maladies, ce qui serait très utile dans le dépistage des conductrices.

- LE TEMPS DE CIRCULATION PERIPHERIQUE DES MEMBRES :

DEMOS et Al. (1961) et SCHAPIRA et Al. (1962) ont constaté une réduction importante des temps de circulation périphérique chez la moitié des mères conductrices connues, alors qu'ils étaient normaux chez leur conjoint. Les auteurs l'ont attribuée à une corrélation probable avec l'activité enzymatique. EMERY et SCHELLING (1965), utilisant la pléthysmographie veineuse, n'ont pas retrouvé de différence entre conductrices et femmes normales du même âge. Cette méthode complexe et peu pratique en technique de routine n'a pas été confirmée depuis.

- LES MODIFICATIONS IONIQUES :

1. Le potassium corporel total :

La réduction du pool potassique total, chez les myopathes de Duchenne, est bien connue (BLAHD et Al. 1963-1964-1967, FORBES 1965, KOSSMANN et Al. 1965, LLOYD et Al. 1968b, NAGAI et Al. 1969). Chez les parentes de myopathes, il y a désaccord entre les auteurs : le potassium corporel total est normal pour ANDREWS et Al. (1966), chez 5 mères pour LLOYD et Al. (1968b), et chez 9 soeurs et 6 mères de myopathes pour BORGSTED et Al. (1970), alors qu'il est réduit de 12 % pour BLAHD et Al. (1963-1964-1967), de 50 % pour NAGAI et Al. (1969) et chez une mère de myopathe pour BORGSTED et Al. (1970).

Les avis sont donc partagés, et la méthode complexe n'est pas exploitable en technique courante.

2. Le rubidium :

NAGAI et Al. (1969) ont observé une réduction de la demi-vie du rubidium chez 9 conductrices de D.M.D. BRADLEY et Al. (1971) chez 4 conductrices sûres et 5 femmes normales, et HILDITCH et Al. (1973) chez 12 conductrices sûres et 12 femmes normales, n'ont pas remarqué de différence significative entre les deux groupes de femmes.

Cet examen semble n'avoir aucun intérêt dans le dépistage des conductrices.

3. Le caesium :

LLOYD et Al. (1968a,b), chez cinq conductrices (3S, 2p), n'ont pas constaté de différence significative pour la demi-vie du caesium par rapport aux femmes normales.

- LES TECHNIQUES NECESSITANT UNE BIOPSIE :

1. La phosphorylation oxydative :

IONASESCU et Al. (1968) ont appliqué la méthode de phosphorylation oxydative mise au point par OPIE et Al. (1964), à un homogénat musculaire chez 15 conductrices de D.M.D. (8S, 7p). Le rapport P/O était diminué chez toutes les conductrices sûres, alors qu'il était voisin de la normalité chez les possibles. Cette réduction, secondaire à une diminution de l'A.T.P., correspond peut être à une participation mitochondriale plus importante chez les conductrices sûres.

Cette méthode n'a pas eu de confirmation.

2. La synthèse des protéines musculaires :

Cette étude de IONASESCU et Al. (1971, 1973a, 1976a), sur la synthèse des protéines ribosomiales obtenues à partir de biopsie musculaire, a été effectuée chez des conductrices de D.M.D. et des femmes normales. En 1971, 10 conductrices (2S, 2V, 6p) ont été examinées : 8 (2S, 2V, 4p) ont présenté une élévation anormale de la fraction polyribosomiale, dont 5 (2V, 3p) avec des C.P.K. pathologiques. Chez 3 d'entre elles (1V, 2p), ayant des lésions histologiques musculaires de type dystrophique, les C.P.K. et les fractions polyribosomiales étaient les plus élevées. En 1973, 63 conductrices (11C, 52p dont 10 mères et 42 soeurs), ont été examinées. Chez 42 (11C, 31p) a été retrouvée une élévation des polyribosomes, dont 24 (6C, 18p) avec des C.P.K. anormales et 8 (3C, 5p) avec des lésions histologiques musculaires. Il était rapporté une fréquence accrue de la synthèse des protéines collagènes chez les conductrices de moins de 30 ans. En 1976 (a), ont été étudiées 47 conductrices connues, 87 possibles et 60 femmes saines. Une augmentation significative de l'activité spécifique des ribosomes monomères, des polyribosomes totaux et de la synthèse collagène, a été observée chez 46 conductrices connues (97,8 %), et 47 possibles (54 %). Chez ces dernières, la synthèse protéique ribosomale était augmentée chez 10 est 19 mères de cas isolés, 31 des 58 soeurs et 6 des 10 autres femmes de la parenté. Les C.P.K. étaient augmentées chez 30 des 47 conductrices possibles.

Cette technique ne peut être actuellement utilisée lors de la grossesse, car l'étude des femmes normales gravides a révélé un accroissement très important de la synthèse des protéines collagènes, et il est nécessaire de déterminer les valeurs chez les conductrices gravides au même âge de gestation (IONASESCU et Al. 1974).

Cette méthode s'avère donc extrêmement sensible, puisqu'elle s'est révélée positive chez toutes les conductrices connues étudiées, alors que l'histologie et les C.P.K. étaient fréquemment normales. L'inconvénient est qu'elle est complexe, coûteuse, et nécessite une biopsie. Elle sera donc envisageable lorsque les examens de routine seront négatifs, et que sera prévue une étude histologique musculaire.

3. Les monoamines intrafibrillaires anormales et la D.M.D. :

WRIGHT et Al. (1973) ont appliqué la technique d'immuno-fluorescence de Falck-Hillarp aux biopsies musculaires de 6 myopathes de Duchenne, et 6 témoins comprenant 3 sujets normaux, 1 D.M. des ceintures, 1 sclérose latérale amyotrophique, et une maladie de Charcot-Marie-Tooth. Dans les muscles affectés par la D.M.D., il a été observé une fluorescence sarcoplasmique vert tilleul au niveau de fibres musculaires normales en technique standard. Elle n'existait pas dans les fibres voisines en dégénérescence, ni chez les témoins.

Nous ne pouvons juger de la valeur de ce test chez les conductrices, car aucune n'a été examinée.

4. L'activité de la troponine d'actomyosine musculaire :

La troponine joue un rôle dans le déclenchement de la contraction musculaire, comme récepteur du calcium du système contractile. Le dosage de son activité nécessite une biopsie musculaire, car il faut traiter l'actomyosine naturelle avec une trypsine peu concentrée, qui digère la troponine et permet son dosage indirectement.

L'activité de la troponine a ainsi été étudiée chez 5 myopathes de Duchenne et 2 conductrices possibles par FURUKAWA et PETER (1972). Elle était très diminuée chez les 5 myopathes, réduite de moitié chez la plus jeune conductrice, et normale pour l'autre.

- LES DIVERSES AUTRES ETUDES :

1. L'électrophorèse sérique :

Utilisant l'immunoélectrophorèse sérique, ASKANAS (1966-1967) a observé des anomalies de la fraction des bêta-globulines sériques, chez certaines conductrices. Ces résultats n'ont pas été confirmés.

2. L'acidoacidurie et la chromatographie sur papier dans la D.M. :

HURWITZ et Mc CORMICK (1970) ont étudié les myopathes et leurs parents dans 49 familles touchées par diverses myopathies dont la D.M.D. Ils ont constaté, dans les deux groupes, une hyperaminoacidurie notamment de la thréonine. Il n'a pas été fait d'étude sélective par myopathie, ce qui empêche de juger de la valeur de cet examen dans le dépistage des conductrices.

3. Le test d'inhibition de la migration des macrophages :

La polymyosite et la myasthénie sont connues pour leurs relations avec la pathologie auto-immune. MINDERHOUD et Al. (1974) ont adapté une méthode d'inhibition de la migration macrophagique (HUGHES et PATY 1972), et l'ont appliqué à 5 cas de D.M.D. et 18 conductrices (2S, 3V, 13p). Le test était positif chez les myopathes et chez toutes les conductrices, sauf 4 (2V, 2p). Les taux les plus significatifs ont été retrouvés chez les myopathes et les conductrices sûres. Les résultats étaient habituellement en corrélation avec les C.P.K. et l'E.M.G.

Cet examen pourrait donc être utilisé dans le dépistage des conductrices.

4. L'activité fibrinolytique du sang :

SUDHAKARAN MENON et Al. (1971), chez 17 myopathes de Duchenne, 4 conductrices connues et 17 témoins, ont observé une élévation importante de l'activité fibrinolytique du sang chez les myopathes alors qu'elle était normale chez les conductrices et les témoins. Ce phénomène pourrait être secondaire à une stase accrue du sang veineux dans le muscle dystrophique, responsable d'un contact prolongé du sang avec le muscle, et donc d'une élévation du taux d'activateur du plasminogène.

5. L'acide citrique sérique :

L'acide citrique sérique n'aurait aucune spécificité pour la détection des conductrices (HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ et Al. 1968).

6. La créatinurie :

MILHORAT et GOLDSTONE (1965) l'ont trouvée augmentée chez les myopathes mais jamais chez les conductrices, quelque soit le degré d'atteinte.

7. La dopa-oxydase plaquettaire :

DEMOS et Al. (1968), chez 52 sujets affectés de D.M.D. et 34 mères conductrices sûres, l'auraient trouvée diminuée chez la plupart d'entre eux. PA-COLD et Al. (1975) n'ont pas remarqué de différence entre témoins et sujets atteints de D.M.D.

8. L'étude de l'hémopexine sérique :

Elle est due à DANIELI et ANGELINI (1976). L'hémopexine est une β -1-globuline responsable d'une anomalie sérique à l'électrophorèse, chez les sujets atteints de D.M.D. (précédente publication).

Dans la présente publication, ont été comparés les résultats de la C.P.K. et de l'hémopexine sérique chez 26 femmes saines et 62 conductrices (9S, 6V, 47 p).

Le taux de C.P.K. et la concentration de l'hémopexine sérique étaient anormalement élevés chez 22 conductrices. La concentration en hémopexine était élevée chez 33 % de conductrices possibles ayant des taux normaux de C.P.K.

Cette globuline pourrait résulter de la dégradation des hématies anormales, telles qu'elles sont décrites actuellement dans la D.M.D. et chez les conductrices.

Ce test simple est apparemment significatif : il n'est pas perturbé dans les autres maladies neuromusculaires, ni au cours des états infectieux. Il pourrait donc être utilisé en association avec les C.P.K. dans le dépistage des conductrices pour les auteurs et pour ROSES (1976).

9. L'étude du pic II de la phosphorylation endogène de la membrane des hématies :

ROSES et Al. (1975), ROSES et APPEL (1976) ont remarqué une élévation significative du pic II de phosphorylation protéique endogène des membranes d'hématies de sujets souffrant de D.M.D. L'augmentation de la valeur moyenne de ce pic a été retrouvée chez les 21 conductrices (3S, 4V, 14p) examinées en 1976 (ROSES et Al.).

Ce test pourrait donc être utilisé dans le dépistage des conductrices.

- LES CONCLUSIONS :

Les techniques utilisables pour le dépistage des conductrices de D.M.D. :

1. L'examen des déformations de la membrane plasmique des hématies demande à être approfondi car la technique ne semble pas encore assez fiable.
2. La synthèse des protéines ribosomiales apparaît très efficace, mais elle est coûteuse et nécessite une biopsie.
3. Le test d'inhibition de la migration des macrophages serait intéressant, mais il demande confirmation.
4. L'électrophorèse de l'hémopexine sérique nous semble le plus simple à mettre en oeuvre. C'est un test à retenir.
5. L'étude du pic II de phosphorylation protéique endogène des hématies apparaît très efficace mais est vraisemblablement coûteuse.

Chapitre VIII :

- L E S P O L Y I N V E S T I G A T I O N S -

Les données de la littérature relatives aux polyinvestigations, chez les conductrices, sont regroupées dans le tableau 10. Il ressort qu'elles amélioreraient parfois considérablement le pourcentage de détection.

Le dosage de la C.P.K. est systématique, associé le plus souvent à l'examen clinique et à l'E.M.G., et parfois à la biopsie musculaire. Les autres examens essayés ne sont le fait que d'études isolées, nécessitant donc une confirmation.

Dans la colonne "remarques et conclusions", on constate, pour plusieurs auteurs, que le dosage de la C.P.K. reste le test le plus sûr et que l'E.M.G. est souvent en concordance avec l'histologie qui devrait être réservée aux cas douteux. L'association du dosage de la C.P.K. et de l'électrophorèse de l'hémopexine paraît intéressante.

- En conclusion :

Nous insistons sur la nécessité des polyinvestigations chez les conductrices, comprenant au moins l'étude clinique, le dosage de la C.P.K., l'E.M.G. et l'histologie si ces examens sont normaux ou douteux.

- Tableau n° 10 : LES POLYINVESTIGATIONS CHEZ

AUTEURS	DATE	NOMBRE DE CONDUCTRICES EXAMINEES	Clinique	L E S E X		
				Enzymatiques		
				CPK	Les autres enzymes	
EMERY	1965a	25	X	X	L.D.H.	
GARDNER-MEDWIN	1968a	39(12S-8V-19p)		X		
HANSON et Al.	1968	1	X	X		
HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ & Al.	1968	176	X	X	Aldolase	
IONASESCU et Al.	1968	66	X	X	Aldolase	
RADU et Al.	1968	56(10S-11V-35p)	X	X	Aldolase-LDH SGOT-SGPT	
THOMSON	1969	27	X	X	Aldolase-LDH SGOT-SGPT	
ROY et DUBOWITZ	1970	9(4S-1V-4p)		X		
BENKO et Al.	1971	6(5S-1p)		X		
HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ & Al.	1971	192		X		
MOSER et Al.	1971	64(20S-44p)	X	X		
MOOSA et Al.	1972b	41(6S-2V-33p)		X		
IONASESCU et Al.	1973a	63(11C-52p)		X		
KLEINE et Al.	1973	10(2S-2V-6p)		X		
JELLET et Al.	1974	19(7S-2V-10p)		X		
HURSE et KAKULAS	1974	13	X	X		
THOMSON et Al.	1975	12	X	X		
DANIELI et ANGELINI	1976	62(9S-6V-47p)		X		
ROSES et Al.	1976	21(3S-4V-14p)	X			
ROSES et Al.	1977a	37		X	LDH-5 SGOT	
GOMEZ et Al.	1977	2	X	X		

ECG = électrocardiogramme - S = conductrice sûre - V = conductrice vraisemblable - p = conductrice possible - C = conductrice connue

LES CONDUCTRICES DE D.M.D.

A M E N S			I	II	REMARQUES ET CONCLUSIONS
EMG	HISTO-LOGIE	LES AUTRES EXAMENS			
	Chez 10		4 %		16 femmes dépistées mais 15 l'auraient été par les CPK
X			10 à 15 %		Etude de l'EMG classique et quantitatif
X	X				Seule la biopsie était négative
X		ECG-acide citrique immunoélectrophorèse	non spécifié		Le C.P.K. reste le meilleur test
	X	Phosphorylation oxydative		100 %	Pas de corrélation entre l'histologie et les enzymes
X	Chez 19			100% C 91% p	E.M.G. en concordance avec l'histologie
X		caryotype-groupe sanguin	non spécifié		E.M.G. souvent équivoque C.P.K. reste le meilleur test
	X		44 %		Bon résultat de l'histologie
X				100 %	100 % de détection par les seules C.P.K.
X		Acide citrique E.C.G.	5 %		L'EMG et l'ECG étaient positifs lorsque les CPK étaient normales
X			non spécifié		Histologie à réserver aux cas douteux
X				33% S 15% p	Etude de l'EMG quantitative
X		synthèse des protéines ribosomales		100% S env. 60% p	Association bénéfique
X				100 %	4 conductrices possibles avec CPK normales et EMG anormal
		E.C.G.	5 %		Seulement une femme avec des altérations E.C.G.
X	X			60 %	Seulement 46 % par les CPK
		Rubidium 86 Potassium total corporel	non spécifié		86 % détection par les CPK L'association serait bénéfique
		Electrophorèse de l'hémopexine			22 femmes avec CPK et hémopexine anormales et 33(possibles) avec CPK normales et hémopexine anormale
		Hématies au microscope à balayage-Pic II de phosphorylation endogène		env. 100 %	
	X			100 %	
X	X	Caryotype		100 %	Etude de 2 soeurs jumelles monozygotes

X = examen effectué - I = pourcentage d'amélioration du dépistage obtenu par les polyinvestigations par rapport à une nomoinvestigation (généralement les CPK) - II = pourcentage total de dépistage

Chapitre IX :

- L E S P R O B L E M E S G E N E T I Q U E S

P O S E S P A R C E R T A I N E S C O N S T A T A T I O N S -

Diverses constatations ne peuvent s'expliquer rationnellement par la génétique habituelle. Avant de les décrire, nous allons rappeler assez brièvement la théorie de MARY LYON (1961), qui nous permettra une meilleure approche pathogénique de certaines de ces constatations observées chez les conductrices de D.M.D.

I - LA THEORIE DE MARY LYON

(résumé des articles de MATTEI et GIRAUD 1974 et GILGENKRANTZ et Al. 1975)

L'existence de deux chromosomes X chez la femme et d'un seul chez l'homme, devrait entraîner une inégalité génétique entre les deux sexes. Il n'en est rien ; et cela s'expliquerait, chez la femme, par une inactivation de l'un des deux chromosomes X au début de l'embryogénèse, hypothèse basée sur certaines observations antérieures.

Depuis MONTGOMERY (1904), divers travaux ont mis l'accent sur l'existence, chez la femme, d'un chromosome condensé, non despiralisé, qui se manifeste à l'interphase et que l'on a dénommé X à réplication tardive (synonyme de corpuscule de BARR (BARR et BERTRAM 1949), d'X asynchrone, d'X hétéropycnotique ou d'X hétérochromatinisé (OHNO et Al. 1959, SANDBERG et Al. 1960).

Pour MARY LYON, cette hétérochromatine, observable seulement chez des sujets phénotypiquement féminins, reflèterait l'existence dans chaque cellule somatique féminine d'un seul chromosome actif. L'auteur en dégageait les conclusions suivantes :

1. L'un des deux chromosomes X serait inactivé vers le douzième jour de l'embryogénèse, lorsqu'apparaît le corpuscule de BARR, et deviendrait un "X dormant".
2. Cette inactivation, fruit du hasard, porterait soit sur l'X maternel, soit sur l'X paternel, entraînant donc une mosaïque constituée de deux populations cellulaires (une avec X maternel inactivé et une avec X paternel inactivé).
3. Cette inactivation se transmettrait immuablement aux générations cellulaires suivantes.

Depuis 1961, cette théorie a subi plusieurs remaniements en raison d'observations expérimentales et anatomocliniques d'hétérozygotes de diverses maladies liées à l'X (hémophilie, albinisme oculaire, dysplasie ectodermique anhidrotique, déficit en G.6.P.D.). Actuellement, on considère que l'inactivation obéirait :

- . soit au hasard, selon un pourcentage plus ou moins important de X maternels ou paternels inactivés au début de l'embryogénèse, et dépendant du nombre de cellules présentes dans le zygote au moment de l'inactivation. Le résultat en sera une mosaïque physiologique allant de 0 à 100 % ;
- . soit à une régulation non fixée à 50 %, comme on pourrait théoriquement le supposer, mais s'échelonnant de 0 à 100 % comme chez les animaux hybrides. Donc un aspect de mosaïque physiologique par inactivation préférentielle d'un chromosome X, ou partielle de certaines portions de ce chromosome.

Selon cette théorie, la femme est une mosaïque physiologique. Chez une conductrice de maladie liée à l'X, le gène anormal pourra donc avoir une expressivité allant de 0 à 100 % selon le nombre de loci mutés concernés par l'inactivation. Cette théorie reste à parfaire, mais elle a l'avantage d'expliquer simplement et rationnellement certains résultats paradoxaux obtenus chez les conductrices de D.M.D.

- LES FAITS CONFIRMATIFS DE L'HYPOTHESE DE MARY LYON CHEZ LES CONDUCTRICES DE D.M.D. :

Nous avons vu, au paragraphe d'histogénèse de la fibre musculaire (chapitre VI, biopsie), que cette fibre musculaire pourrait résulter de la fusion de plusieurs myoblastes. Chez les conductrices, du fait de l'inactivation de l'X, elle renfermerait donc des myoblastes normaux et anormaux, ce qui correspond parfaitement aux altérations histologiques en foyer fréquemment observées sur le muscle de ces femmes (PEARSON et Al. 1963, THOMSON et Al. 1967, EMERY 1965 a et b, PEARCE et Al. 1966, MOSER et EMERY 1974). MORRIS et RAYBOULD (1971) ont remarqué une activité enzymatique éparpillée des agrégats mitochondriaux, vérifiée en microscopie électronique, et en faveur d'une mosaïque, corroborée par les constatations E.M.G. et histologiques de SMITH et Al. (1966).

Pour d'autres auteurs (MILHORAT et GOLDSTONE 1965, IONASESCU et Al. 1968, RADU et Al. 1968, DREYFUS et Al. 1969, NARAYANAN et Al. 1974), les résultats discordants de l'examen clinique et des C.P.K. sont le fait de l'inactivation de l'X.

Une publication récente, et très intéressante, vient encore conforter cette théorie. Les auteurs (GOMEZ et Al. 1977) rapportent l'observation de deux soeurs jumelles monozygotes (confirmées par les examens de monozygotie), conductrices possibles de D.M.D. L'une d'entre elles présente un tableau myopathique sévère (clinique, E.M.G., et histologique), alors que sa soeur révèle seulement des C.P.K. élevées et quelques discrètes altérations histologiques musculaires. Leur mère a de gros mollets et des C.P.K. élevées, signes de son état de conductrice. Les auteurs concluent à une inactivation de l'X différente pour les deux fillettes. Pour la fillette myopathe, c'est en majorité l'X paternel sain qui aurait été inactivé, alors que pour sa soeur ce serait l'X maternel pathologique.

En conclusion, la théorie de la lyonisation est très importante pour ses conséquences pathogéniques chez les conductrices de D.M.D., et nous le verrons dans les paragraphes qui vont suivre.

II - PROBLEMES GENETIQUES :

A. Nous avons rapporté, au chapitre I des généralités (paragraphe : modes de transmission de la D.M.D.), le contraste entre la fréquence basse des cas sporadiques et le taux de mutation élevé de la D.M.D. Pour expliquer ce paradoxe, deux hypothèses peuvent être proposées qui se fondent sur l'existence présumée de cas pseudosporadiques :

1. Le gène pourrait être transmis durant plusieurs générations aux seules femmes, et se manifesterait donc seulement lorsqu'un garçon en hériterait (MILHORAT et WOLFF 1943, RICHTERICH et Al. 1963). Les conclusions des étu-

des de ROSES (1976) et ROSES et Al. (1976, 1977 a et b) sont identiques : les mutations "de novo" seraient beaucoup moins fréquentes qu'on le pense habituellement. Ceci confirme donc l'utilité des recherches chez un maximum de femmes examinables dans une famille lors d'un cas de D.M.D. sporadique.

2. Par un mécanisme inconnu, seules les cellules reproductrices des conductrices seraient altérées par la mutation, les cellules somatiques ainsi éparpillées ne permettant pas la manifestation du gène anormal (MILHORAT et GOLDSTONE 1965, WIESMANN et Al. 1965, ROTTHAUWE et KOWALESKI 1973).

B. Tout au long de notre étude de la littérature, nous avons insisté sur les examens normaux chez les conductrices sûres. Deux hypothèses sont également envisageables pour expliquer ce phénomène :

1. L'hypothèse de la seule mutation des cellules reproductrices avec intégrité des cellules somatiques.

2. La théorie de MARY LYON.

Dans le chapitre II consacré aux "Manifestations cliniques chez les conductrices", nous avons mentionné que seulement 10 % des conductrices sûres présentaient des symptômes cliniques, reflet d'un certain état de D.M. chez ces femmes. Si nous nous référons à la lyonisation, ce taux de 10 % de conductrices myopathes cliniques nous permet de supposer inversement que 10 % de conductrices puissent se révéler parfaitement normales tant sur les plans cliniques que paracliniques. DONC : malgré l'amélioration ou la sophistication de certaines méthodes de dépistage des conductrices, nous pourrions au mieux confirmer ou détecter 90 % de ces femmes (MOSER et Al. 1964, WIESMANN et Al. 1965, THOMSON 1969, MOSER et WIESMANN 1971, ROTTHAUWE et KOWALESKI 1973, MOSER et EMERY 1974).

La théorie de l'inactivation de l'X, permet également d'expliquer la normalisation avec l'âge des taux de C.P.K. antérieurement pathologiques, chez certaines conductrices. Il est vraisemblable que ce phénomène résulte de la disparition progressive des fibres altérées, en général peu nombreuses.

C. Un phénomène, également remarquable et classique, se dégage de la littérature relative aux conductrices de D.M.D. : l'expression variable des résultats des examens d'une femme à l'autre, notamment chez les conductrices sûres. L'exemple le plus frappant concerne les taux de C.P.K. pathologiques allant d'une valeur proche de la normalité à des valeurs très élevées. La seule explication plausible fait intervenir la lyonisation de l'X et son pourcentage plus ou moins important de fibres musculaires altérées (théoriquement de 0 à 100 %), la valeur du taux de C.P.K. témoignant du pourcentage de ces fibres (PEARSON et Al. 1963).

D. Par contre, il est moins aisé d'expliquer l'existence chez une même conductrice d'examens normaux et d'autres pathologiques. Prenons deux exemples :

- Les examens cliniques et enzymologiques sont positifs, alors que l'E.M.G. et l'histologie musculaire sont normaux. Nous pouvons supposer que l'E.M.G. et la biopsie ont été effectués en zones saines, ce qui serait également le cas lors d'un E.M.G. positif et d'une biopsie normale (ou l'inverse).
- Les examens clinique, E.M.G. et histologiques sont positifs, et les C.P.K. sont normales (cas d'une des jumelles monozygotes étudiées par GOMEZ et Al.

1977). Il semble peu plausible que les C.P.K. n'aient pas franchi la membrane plasmique musculaire. Peut être existe-t-il un facteur extrinsèque sérique responsable d'une inactivation très rapide de l'enzyme.

E. Les conducteurs masculins :

Il est généralement admis, dans l'hérédité liée à l'X, que le gène de la D.M.D. a une pénétrance complète (100 %) chez le mâle hémizygote. Certains auteurs, dont THOMPSON et Al. (1962) et RICHTERICH et Al. (1963), ont émis l'hypothèse qu'exceptionnellement des hommes pourraient être hémizygotes pour le gène mutant sans présenter les signes cliniques de la maladie. BECKMANN et JERUSALEM (1966), SMITH et Al. (1966) ont mis en évidence, chez les pères de myopathes de Duchenne et chez quelques garçons dans leur parenté, des anomalies modérées des C.P.K. sériques, de l'E.M.G., et même de l'histologie musculaire. EMERY et SPIKESMAN (1970), à partir de témoins soigneusement inventoriés, ont conclu que l'élévation des taux de C.P.K., chez les parents mâles, n'étaient pas le fait d'une forme subclinique de D.M.D., ni d'un état d'hétérozygotie autosomique récessive de D.M.D.

En 1973, BENKO et Al. ont décrit une famille où l'on retrouvait plusieurs garçons myopathes. Les examens cliniques et paracliniques étaient normaux chez la mère, alors que le père présentait un taux élevé de C.P.K. sériques et un E.M.G. pathologique.

Le problème n'est donc pas encore résolu.

F. Un dernier problème est celui du degré de gravité moindre du tableau clinique de la D.M.D. chez les conductrices que chez les garçons, qui évoque plus une D.M. des ceintures qu'une D.M.D. La théorie de la lyonisation n'offre pas d'explication, car dans les 10 % de conductrices à symptômes cliniques on devrait logiquement trouver un certain nombre de femmes avec un chiffre proche de 100 % de cellules à chromosome X sain inactivé. De telles femmes devraient présenter un tableau myopathique identique à celui des garçons, ce que nous n'avons jamais relevé dans la littérature. Nous pouvons donc supposer que l'inactivation de l'X ne puisse jamais être complète, ou qu'il existe un ou des facteurs extrinsèques que nous ignorons.

Chapitre X :

- LE CONSEIL GENETIQUE DANS LA D.M.D. : REALISATION

PRATIQUE, CONSEQUENCES BENEFIQUES, LIMITES ET AMELIORATIONS -

Depuis de nombreuses années le conseil génétique, dans la D.M.D., consiste en un dépistage individuel des conductrices. Actuellement, se précise une méthode de prévention de masse caractérisée par l'examen systématique ("screening" des anglo-saxons) des C.P.K. au cours de la période périnatale et destinée à la détection très précoce de la maladie dans la population générale et par voie de conséquence des hétérozygotes.

- LA REALISATION PRATIQUE :

Nous ne reviendrons pas sur le dépistage des conductrices que nous pensons avoir suffisamment développé au cours des chapitres précédents. Pour la suite de l'exposé, nous supposons que les femmes examinées sont hétérozygotes ou fortement suspectes de l'être.

Divers moyens sont proposables, à savoir la contraception, la stérilisation tubaire, l'interruption volontaire de grossesse (I.V.G.) systématique, ou sélective après diagnostic anténatal du sexe chromatinien du fœtus. La décision de la méthode à employer incombe au couple, après discussion avec le généticien des risques et des avantages de chacune. Nous laissons de côté, en raison de leur aspect résolument "eugénique" les trois premières solutions, pour nous en tenir au diagnostic anténatal du sexe chromatinien. Cet examen délicat nécessite des modalités de réalisation très précises : amniocentèse, recherche du sexe chromatinien fœtal et I.V.G. s'il s'agit d'un garçon.

1. L'amniocentèse (d'après BELAISCH 1972) :

Le but est de prélever, par ponction amniotique, des cellules embryonnaires provenant de la desquamation cutanée ou de l'amnios. La ponction a lieu après repérage de la localisation placentaire par les ultra-sons. La meilleure période pour la pratiquer se situerait vers la seizième semaine de grossesse pour deux raisons : il faut quinze jours pour avoir le résultat d'un caryotype et nous devons tenir compte des risques de l'avortement qui augmentent avec l'évolution de la grossesse. A cette période, il y a suffisamment de liquide amniotique pour pouvoir prélever 10 cm³ sans trop de risques pour le fœtus (piqûre du cordon ou du fœtus pouvant entraîner une hémorragie, décollement placentaire). Le seul inconvénient est la possibilité d'une ponction blanche, nécessitant de la répéter.

2. La détermination du sexe chromatinien fœtal :

L'association de la recherche de la chromatine sexuelle, et de l'étude du caryotype donne d'excellents résultats et évite en principe une éventuelle erreur de lecture du caryotype.

3. L'interruption volontaire de grossesse :

La décision est grave, mais elle est motivée par l'hérédité liée à l'X. Cette I.V.G. est envisagée lorsque le fœtus est de sexe mâle. Après trois mois le risque de cette intervention augmente et il ne doit pas être négligé.

4. Les risques du diagnostic anténatal :

Ils sont au nombre de quatre et doivent être signifiés aux parents à notre avis :

- . le risque de dommage foetal lors de la ponction amniotique (environ 1 %),
- . le risque de ponction blanche nécessitant une nouvelle ponction,
- . le risque d'une erreur de lecture du caryotype,
- . le risque inhérent à l'I.V.G.

- LES CONSEQUENCES BENEFIQUES :

Elles se manifestent à court terme par une réduction immédiate de l'incidence de la D.M.D. dans la population générale. L'I.V.G., pour tous les foetus mâles, crée un effet sélectif artificiel qui devance l'effet sélectif naturel lié à l'évolutivité péjorative de la maladie.

Cet effet sélectif de l'I.V.G., sur les maladies liées à l'X, a fait l'objet d'une étude, PFLÄNDLER et KÄLIN (1972), à partir de deux modèles théoriques de calcul :

1. En éliminant systématiquement tous les foetus mâles chez les conductrices et en les remplaçant par des filles pour conserver, dans chaque génération, les quatre enfants nécessaires au calcul statistique habituellement établi dans ces familles, à savoir : un garçon myopathe et un sain, une fille conductrice et une saine. Il reste donc quatre filles comprenant deux saines et deux conductrices.
2. En conservant tous les garçons.

Il en ressort qu'au cours des générations la population de conductrices décroît fortement et rapidement, et les hommes sains augmentent en proportion voisine, dans les deux modèles. Cependant, après de nombreuses générations, la fréquence des conductrices, dans le modèle 1, est 50 % plus élevée que dans le modèle 2. De plus, l'I.V.G. de tous les enfants mâles de conductrices de D.M.D. a une action "eugénique" positive à court terme, alors que la conception d'un programme eugénique à long terme est une utopie.

Pour KONDU et TUBAKI (1973), la recherche des conductrices associée au diagnostic anténatal du sexe avec I.V.G. pour les foetus mâles, devrait permettre de réduire de 12 % le taux de D.M.D. dans la population japonaise à la génération suivante et permettrait une recherche étiologique sur ces foetus avortés.

Pour HURSE et KAKULAS (1974), le conseil génétique, chez les conductrices associant contraception et I.V.G., dans un échantillon de la population australienne, a permis de réduire l'incidence de la D.M.D. qui est passée de 41 cas pour 100.000 naissances d'enfants mâles vivants, entre 1950 et 1954, à 6,4 entre 1965 et 1969. L'importance de ce conseil génétique est encore renforcée par l'existence, dans leur statistique, de deux naissances d'enfants myopathes, l'une par négligence parentale du conseil génétique, la seconde ayant eu lieu avant le conseil génétique.

Pour HUTTON et THOMPSON (1976), l'étude des antécédents familiaux et des C.P.K. avec probabilité bayésienne, s'associant à une surveillance des femmes ayant bénéficié du conseil génétique, a permis de diminuer la fréquence de la D.M.D., dans les familles affectées par la maladie.

- LES LIMITES :

Le choix de l'I.V.G. systématique, pour tous les foetus mâles, s'il permet l'élimination précoce des myopathes, présente deux inconvénients et non des moindres :

1. Il supprime également les 50 % de garçons statistiquement sains.
2. Il ne résout pas du tout le problème majeur de l'éradication du gène mutant, puisque pour les filles la grossesse n'est pas interrompue, alors que 50 % de filles sont statistiquement conductrices. Le problème est repoussé à la génération suivante. Nous pouvons seulement espérer qu'à ce moment nos méthodes de détection se seront améliorées.

- LES AMELIORATIONS :

Elles sont représentées par le dépistage systématique précoce de la D.M.D. dans la population générale, par le dosage des C.P.K. au cours de la période périnatale.

WIESMANN et Al. (1965) ont remarqué, chez les nouveaux-nés, des taux élevés de C.P.K. sériques durant les premiers jours de la vie, taux qui se sont stabilisés rapidement à la limite supérieure de la normale pour l'adulte, jusqu'à l'âge de 14 ans. Depuis d'autres études portant sur l'examen des C.P.K. en provenance de sang du cordon, de sang veineux ou capillaire, ont été entreprises chez les nouveaux-nés "sains" (RUDOLPH et GROSS 1966, GRIFFITHS et Al. 1968 chez 95 nouveaux-nés, ZELLWEGER et Al. 1969 chez 10, BODENSTEINER et ZELLWEGER 1971, BLUM et BAUMAN 1975 chez 71 répartis en trois groupes : 29 à terme examinés au quatrième jour, 26 à terme et 16 prématurés examinés au dixième jour, et GILBOA et SWANSON 1976 chez 70).

Les taux de C.P.K. sont en général très élevés au cours des tous premiers jours (jusqu'à dix fois le taux normal adulte), la normalisation survenant vers le dixième jour pour ZELLWEGER et Al. (1969) et BLUM et BAUMAN (1975), et entre la sixième et la dixième semaine pour GILBOA et SWANSON (1976).

Pour ZELLWEGER et Al. (1969) et GILBOA et SWANSON (1976), les taux de C.P.K. du cordon sont bien inférieurs à ceux du sang veineux des nouveaux-nés, peut être en relation avec un refoulement du sang du cordon et de ses enzymes vers la circulation générale de l'enfant au cours de la descente dans la filière génitale maternelle.

Donc, pour un examen valable des taux de C.P.K. chez les nouveaux-nés, il faut attendre au moins une dizaine de jours avant le prélèvement. Le pourquoi des taux élevés durant les tous premiers jours ne relève actuellement que d'hypothèses dont nous ne parlerons pas.

Récemment ZELLWEGER et ANTONIK (1975) ont mis au point une technique de dosage des C.P.K. chez le nouveau-né, apparemment fiable et facilement réalisable. Elle tient vraisemblablement compte du travail de BODENSTEINER et ZELLWEGER (1970), qui ont constaté chez l'adulte des taux de C.P.K. constamment inférieurs dans le sang capillaire, à ceux du sang veineux, donc vraisemblablement plus significatifs. En effet, leur technique de dosage se fait par prélèvement, sur un papier filtre destiné au test de GUTHRIE, d'une goutte de

sang obtenue par piqûre du talon, au second ou au troisième jour de la vie (donc bien avant le dixième jour). Dans un article en réponse à certaines critiques relatives à l'utilité et au coût de ce test comme moyen de dépistage à grande échelle, ZELLWEGER et Al. (1975) le justifient ainsi :

1. L'incidence de la D.M.D. est de 1 pour 3.600 garçons nés vivants, chiffre bien supérieur à celui de la phénylcétonurie dont le test est largement répandu.
2. 80 % des parents consultés ont réagi favorablement pour l'utilisation de ce test.
3. Dans notre série personnelle, nous avons 18 % de myopathes nés après qu'un premier myopathe soit venu au monde ; pourcentage qui aurait pu être réduit ou supprimé si le test avait été pratiqué à la naissance du premier enfant.
4. Un diagnostic précoce permettrait aux parents de se préparer aux nombreux problèmes médicaux et sociaux qui vont surgir dans une famille au cours de l'enfance d'un malade.
5. Son prix de revient est inférieur à 1 dollar par échantillon.

BECKMANN et SCHEURMANN (communication personnelle 1976), cités par DUBOWITZ (1976), ont dépisté 5 myopathes sur 16.520 nouveaux-nés examinés, soit une incidence de 1 sur 1.700 naissances d'enfants mâles, chiffre beaucoup plus élevé que la fréquence habituellement reconnue (1 sur 3.000 à 1 sur 8.000). L'examen des familles de ces myopathes a permis de détecter 5 conductrices. Une enquête a montré que 86 % des parents d'enfants normaux d'âge scolaire et 87 % des parents ayant un fils myopathe étaient favorables à l'utilisation de ce test.

Le test est pratiqué à LYON depuis 1975, par le Service de Génétique de l'Hôtel-Dieu (Pr. ROBERT) et le laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Debrousse (Pr. COTTE). Les résultats seront publiés dans une thèse de doctorat de pharmacie (DELLA MONICA 1978). Le nombre de tests réalisés est de 70.600, dont 7 cas confirmés comme myopathes, soit une incidence d'environ 1 sur 5.000 naissances d'enfants mâles. Le test reviendrait actuellement à 9,00 Francs.

Pour DUBOWITZ (1976), le problème est d'établir des normes strictes pour écarter les faux négatifs, et de déterminer les causes d'erreurs dues aux facteurs périnataux. Le test sera alors exploitable sur un plan national et permettra d'envisager une détection plus précoce des hétérozygotes, peut être même à la naissance chez certaines filles.

Nous pensons que ce test est voué à un avenir brillant pour 2 raisons découlant des travaux de TOPP et EMERY :

1. Les résultats des travaux de TOOP et EMERY (1974) et EMERY (1977) sur les C.P.K. et l'histologie musculaire chez deux groupes de foetus mâles avortés au même âge gestationnel (foetus de mères saines et de mères conductrices, ou supposées telles). Les C.P.K. sériques et musculaires ne permettent pas la différenciation entre les deux groupes, comme l'ont confirmé LARSON et DOROTHY PARK (1974) chez 34 foetus de mères saines et 1 foetus de mère conductrice. Par contre, si l'histologie musculaire ne révèle aucune anomalie chez les foetus de mères saines, de nombreuses altérations ont été relevées chez quelques foetus de mères conductrices, altérations parfois importantes (fibres hyalines dans plus de 2 % des fibres, forte augmentation du diamètre moyen des fibres, forte variation du calibre des fibres, augmentation de la taille des noyaux retrouvée également par VASSILOPOULOS et EMERY (1977) et du nombre de noyaux centraux). Les auteurs suggèrent que les lésions histo-

logiques sont installées très précocément au cours de la vie intra-utérine, et que leur aspect évoque une D.M. infraclinique, car aucune des lésions habituelles de la D.M.D. n'ont été retrouvées (nécrose, phagocytose, présence de tissu conjonctif).

Ces constatations présentent un double intérêt :

- a) Même si l'on parvenait à mettre au point une technique de dosage des C.P.K. in utéro, son utilisation comme moyen de dépistage des foetus myopathes chez les conductrices n'aurait probablement aucune valeur, puisque pour cet examen la différenciation entre foetus de mères saines et de mères conductrices est impossible. Nous nous garderons cependant de trop extrapoler, car l'étude a été effectuée sur des foetus avortés chez qui les phénomènes d'autolyse cadavérique jouent certainement un rôle sur les taux de C.P.K. relevés. D'ailleurs une publication récente (MAHONEY M.J. et Al. 1977) fait état de l'étude des C.P.K. sur du sang placentaire obtenu par aspiration chez deux femmes à risque. Dans le sang du premier foetus, l'activité de la C.P.K. a été considérée comme normale (96 UI/l) en comparaison avec les taux obtenus lors de 16 grossesses sans risque ($N < 150$ UI/l). La gestation s'est poursuivie normalement et l'enfant était normal à la naissance. Dans le sang du second foetus, l'activité de la C.P.K. était de 540 UI/l, ce qui a conduit à une I.V.G. L'histologie musculaire a révélé un aspect "caractéristique" de D.M.D.
- b) Les lésions histologiques observées chez le foetus permettent de supposer qu'elles doivent se manifester biologiquement par une élévation des C.P.K., ce qui confirme l'intérêt des C.P.K. systématiques à la période périnatale.

- LES CONCLUSIONS :

D'après les études récentes de ROSES (1976), ROSES et Al. (1976, 1977 a et b), les mutations "de novo" dans la D.M.D. seraient moins fréquentes qu'on le pense généralement. Donc toute femme examinée au titre du conseil génétique devrait être considérée comme conductrice tant que la preuve du contraire n'est pas clairement établie.

Le conseil génétique, comme il est pratiqué habituellement, donne d'excellents résultats, s'il existe une collaboration et une confiance entre le couple consultant et le généticien consulté. L'effet sélectif de l'I.V.G., pour tous les enfants mâles de conductrices, est immédiat, mais cette méthode ne résout en aucune façon le problème de la limitation ou de l'éradication du gène mutant, puisque les filles sont conservées et qu'elles ont 50 % de chance d'être conductrices.

Il nous semble intéressant, quand nous avons un doute sur la récessivité liée à l'X, de pratiquer l'examen des garçons sains, pour éliminer une toujours possible forme récessive autosomique.

Une nouvelle méthode de dosage systématique des C.P.K. à la période périnatale apporte une amélioration considérable au conseil génétique. Il permet la détection très précoce de la maladie et donc des hétérozygotes. De récents travaux sur les C.P.K. et les lésions histologiques musculaires chez des foetus avortés (de mères saines et conductrices) confirment l'intérêt de ce test.

Pour terminer, il apparaît actuellement que le conseil génétique s'oriente vers la recherche de la myopathie in utéro, notamment par l'étude des C.P.K.

Chapitre XI :

- E L E M E N T S D E P A T H O G E N I E

C O N C E R N A N T L A D . M . -

Notre travail repose sur la définition que WALTON (1961, 1962) donne de la D.M. : "myopathie dégénérative, primitive, progressive et génétiquement déterminée". Le caractère primitif est actuellement très controversé par quatre des cinq théories pathogéniques en présence, et que nous allons exposer sans trop nous étendre malgré l'intérêt de la question :

- . myopathique pure
- . neurogène
- . vasculaire
- . maladie générale de la membrane plasmique
- . autoimmune.

- PATHOGENIE MYOPATHIQUE PURE :

C'est la théorie habituellement admise. Préconisée par WALTON (1964), elle a acquis un regain d'intérêt avec les études sur le métabolisme des protéines musculaires, et celui des catécholamines dans la D.M.

HUDGSON et Al. (1967b) supposent une anomalie de la synthèse protéique du myoblaste, en liaison directe avec l'altération du code génétique, et sans doute en rapport avec une réduction de la capacité de régénération de la fibre musculaire lésée, comme l'ont envisagé PEARCE et Al. (1966).

Pour ZELLWEGER, IONASESCU et CONWAY (1972), la D.M. est secondaire à une anomalie du métabolisme protéique. Les travaux de IONASESCU, ZELLWEGER et Al. (1971, 1973a, 1973b, 1974) montrent en effet un trouble de la synthèse protéique ribosomale chez les myopathes de Duchenne et de Becker (tableau 2) et un accroissement de la synthèse protéique chez certaines conductrices sûres de D.M.D., vraisemblablement en rapport avec la régénération des fibres musculaires nécrosées.

La technique d'immuno-fluorescence de FALCK-HILLARP, qui permet de visualiser les amines biogènes, a révélé une fluorescence verte caractéristique au niveau des muscles de rats soumis à des injections de pargyline (YU et Al. 1974), témoin d'une concentration anormale en monoamines. WRIGHT et Al. (1973) ont observé le même phénomène dans les muscles de myopathes de Duchenne, au niveau de fibres normales en microscopie photonique, ce que les auteurs ont considéré être un stade très précoce de la maladie.

- PATHOGENIE NEUROGENE :

En 1956, KUGELBERG et WELANDER ont rapporté plusieurs cas d'atrophie spinale infantile à symptomatologie pseudomyopathique, ce qui permet de supposer une possible relation entre atteintes neurogène et myogène.

TYRER et SUTHERLAND (1961), DRACHMAN et Al. (1967) ont décrit les modifications myopathiques observables lors d'atrophie musculaire d'origine spinale ou lors d'affections chroniques de dénervation, et montraient qu'à un stade avancé de la maladie, il était impossible de différencier les lésions histologiques de la myopathie "primitive" de celles secondaires à une atteinte des cornes antérieures de la moëlle.

En 1969, DUBOWITZ, se basant sur certains travaux expérimentaux de ré-innervation de muscles myopathiques et sur l'existence habituelle d'un retard mental chez les myopathes de Duchenne, a envisagé une possible origine neurogène pour la D.M.

Cette hypothèse n'est pas nouvelle (CONRAD et Al. 1964, GLASER et Al. 1967), mais les récentes publications viennent l'étayer (Mc COMAS et Al. 1970, 1971a, 1971b, GALLUP et DUBOWITZ 1973). Mc COMAS et Al. (1971a) suggèrent même que le processus dystrophique puisse résulter d'un dysfonctionnement neuronal sans modification de la structure histologique du neurone. Pour SERRATRICE et GASTAUT (1975), la méthode incrémentielle de Mc COMAS et de SICA (1971b) n'autorise pas à défendre la théorie neurogène de la D.M.D.

- PATHOGENIE VASCULAIRE :

C'est l'hypothèse de DEMOS (1961a), qui avait remarqué la fréquence particulière des troubles vasomoteurs des extrémités chez les conductrices de D.M.D. La D.M. résulterait alors d'un trouble de la microcirculation, responsable d'une hypoxie permettant l'échappement des enzymes musculaires vers le secteur circulant. Les travaux ultérieurs (DEMOS 1961b, DEMOS et Al. 1961, SCHAPIRA et Al. 1962) ont mis en évidence une diminution des temps de circulation périphérique des membres chez les myopathes de Duchenne et chez la moitié des conductrices connues. Ce trouble de la microcirculation serait confirmé par les travaux de ASCHMORE et Al. (1968), CAZZATO (1968) et ENGEL (1971).

En 1968, DEMOS et Al. ont constaté que ce trouble circulatoire était en rapport avec un enzyme plaquettaire accélérant l'oxydation de la DOPA et de l'adrénaline, qui interviennent dans la régulation de la microcirculation. Le gène responsable de la synthèse de cet enzyme serait localisé au niveau du chromosome X. En 1962, HALONEN et KONTINEN ont observé une augmentation de la perméabilité membranaire aux enzymes musculaires, lors de la libération accrue de catécholamines à la suite d'un effort.

Plusieurs études ont suggéré une relation entre une anomalie du métabolisme d'une amine biogène (notamment la sérotonine) et la D.M.D. (GORDON 1962, GORDON et DOWBEN 1966, MISRA et Al. 1965, MURPHY et Al. 1973, WRIGHT et Al. 1973). Diverses substances ont donc été essayées pour tenter expérimentalement de reproduire les lésions histologiques de la D.M.D., ceci avec un certain succès : la nor-épinéphrine et la sérotonine (MENDELL et Al. 1971), la pargyline qui est une IMAO, en intrapéritonéal (YU et Al. 1974), la sérotonine en intrapéritonéal associée à une imipramine pour réduire le transport plaquettaire de la sérotonine, comme cela est observé avec les plaquettes des sujets myopathes de Duchenne (MENDELL et Al. 1976).

D'autres études viennent appuyer cette hypothèse vasculaire : micro-embolisations artérielles (HATHAWAY et Al. 1970), ligature expérimentale de l'aorte, qui reproduit les lésions histologiques de la D.M.D. (MENDELL et Al. 1971), et aggrave celles induites par la pargyline (YU et Al. 1974).

Ces divers travaux relatifs aux rapports entre catécholamines et D.M.D. sont intéressants car la myopathie n'existerait pas chez les sujets présentant des taux circulants élevés de catécholamines et des études récentes, chez des myopathes de Duchenne, n'auraient pas montré d'anomalie de ce type, d'après YU et Al. (1974). Cependant les études en immuno-fluorescence (WRIGHT et Al. 1973, YU et Al. 1974) suggèrent que les catécholamines sont localisées dans la fibre musculaire et agissent à ce niveau seulement.

Donc, malgré de nombreux arguments en faveur d'une pathogénie vasculaire pour la D.M.D., de récentes publications semblent infirmer cette théorie d'après MENDELL et Al. 1976 (PAULSON et Al. 1974, KARPATI et Al. 1974, JERUSALEM et Al. 1974, BRADLEY et Al. 1975). De même WRIGHT et Al. (1973), avec la technique de FALCK-HILLARP, ont remarqué une fluorescence jaune granulaire au niveau de la lame élastique interne des artérioles du tissu musculaire des témoins et des myopathes de Duchenne, ce qui est un argument contre la théorie vasculaire.

- MALADIE GENERALE DE LA MEMBRANE PLASMIQUE :

ROWLAND (1976) considère que les théories neurogène, myogène ou vasculaire sont basées sur des observations particulières avec des techniques précises, alors que la théorie d'une maladie membranaire générale repose sur un concept de biochimie génétique, et que tous les désordres génétiques sont en définitive dus à une anomalie protéique, secondaire à une mutation. Quels sont les arguments permettant d'envisager honnêtement cette hypothèse ?

En 1958, ZIERLER, chez les souris affectées de D.M. héréditaire, a observé une perméabilité membranaire musculaire accrue pour l'aldolase. Divers facteurs sont susceptibles d'augmenter cette perméabilité membranaire aux enzymes : l'hypoxie (ZIERLER 1956, 1957, 1958 ; HIGHMAN et ALTLAND 1960, HALONEN et KONTINEN 1962, GARBUS et Al. 1964), l'hypoglycémie (ZIERLER 1958), la libération importante de catécholamines et l'effort (HALONEN et KONTINEN 1962). D'où l'idée que l'élévation des enzymes sériques d'origine musculaire, au cours de la D.M., résulterait de cette perméabilité accrue, elle-même vraisemblablement secondaire à une perturbation métabolique (DUBOWITZ 1963a, PEARCE et Al. 1964a).

Pour KLEINE et CHLOND (1969), l'élévation, chez les conductrices et les myopathes de Duchenne, d'enzymes sériques, tels que les transaminases et l'aldolase, assez caractéristiques d'affections cardiaques ou hépatiques, est un argument en faveur de l'atteinte de ces organes, donc d'une maladie à tendance générale.

Les constatations actuelles, sur les déformations de la membrane des hématies chez les conductrices et les myopathes (voir chapitre VII : érythrocytes et D.M.), abondent dans ce sens. Pour MORSE et HOWLAND (1973), il existe une relation entre la D.M. génétique et les lésions membranaires, qui sont vraisemblablement systémiques et responsables d'un trouble de la perméabilité cationique, aux conséquences plus graves dans le muscle où l'excitation dépend du flux cationique. MIALE et Al. (1975) concluent de même, et pensent que l'anomalie membranaire est secondaire à un défaut de composition lipidique, peut être un accroissement de la sphingomyéline (KUNZE et Al. 1973). Pour BOSMAN et Al. (1976), le trouble membranaire est probablement systémique mais son expression moléculaire serait spécifique pour chaque tissu, et répondrait à une augmentation de la charge négative moyenne de surface, en rapport avec une redistribution des charges négatives dépendant de groupements acides. Pour

MAWATARI et Al. (1976), les anomalies de l'activité de l'A.T.P.ase et de l'adényl-cyclase membranaires, dans la D.M.D., seraient peut-être dues à une altération génétique de la membrane.

Les études ultrastructurales récentes des muscles des sujets affectés de D.M.D. confirmeraient une anomalie membranaire. Ainsi, SCHOTLAND et Al. (1977) ont observé, avec la technique du cryodécapage, appliquée au muscle de 8 myopathes, une anomalie de la surface du sarcolemme et ont déduit qu'elle reflétait vraisemblablement une altération de l'architecture moléculaire interne de la membrane plasmique.

MOKRI et ENGEL (1975) ont décrit chez 7 myopathes une lésion "typique" en forme de coin dont la base se trouve à la surface de la fibre musculaire. La membrane plasmique, en regard de la lésion, est absente ou rompue, alors que la membrane basale est respectée, suggérant une anomalie localisée.

Pour KARPATI (1977), chez 24 myopathes, la première lésion observable est une perte focale de la membrane, qui évolue vers une lyse des stries Z avec invasion macrophagique. Cette lyse pourrait résulter de l'action de protéases endogènes, peut être activées par un influx de calcium. Des facteurs naturels, ou artificiels, pourraient déclencher ou accentuer le processus de destruction de la membrane plasmique. SCHOTLAND et BONILLA (1977) ont étudié 5 témoins, 8 sujets affectés de D.M.D. et 6 de D.M. myotonique. La membrane plasmique était anormale dans les deux maladies mais avec des altérations différentes.

- PATHOGENIE AUTOIMMUNE :

Il aurait été étonnant qu'aucun chercheur ne s'y intéresse, étant donné le succès qu'a eu ce type de pathologie entre les années 1970 et 1975. Cette hypothèse aurait été envisagée par JASMIN et BOKDAWALA (1970). Au chapitre VII nous avons rapporté les résultats d'un test d'inhibition de la migration des macrophages chez les myopathes de Duchenne et les conductrices de D.M.D., résultats habituellement en corrélation avec l'E.M.G. et les C.P.K. et en faveur d'une possible pathologie autoimmune de la D.M.D.

- REMARQUES :

Pour terminer ce chapitre de pathogénie de la D.M., nous rapportons deux études particulières (WEBB 1974 et DUBOWITZ 1977). Pour WEBB (1974), le défaut primaire de la D.M. serait un dérèglement du processus de mort cellulaire embryonnaire, peut-être par accumulation trop importante de matériel membranaire, qui inhiberait le bon fonctionnement du métabolisme cellulaire. DUBOWITZ (1977) a étudié les cultures de myoblastes mononucléés de sujets normaux et affectés de D.M. L'auteur n'a pas relevé de différence morphologique entre myoblastes normaux et dystrophiques, ce qui suggère la nécessité, in vivo, d'un facteur extrinsèque pour obtenir une D.M. Les essais de réinnervation des cellules musculaires humaines en culture, par des cellules embryonnaires de moëlle épinière de fœtus humains et de souris, n'ont pas montré de différence morphologique entre cellules musculaires dystrophiques et normales. L'auteur a seulement remarqué, dans les muscles de conductrices et de sujets affectés de D.M.D., une augmentation du rapport calcium sur phosphore. Il est à noter que pour IONASESCU et Al. (1976b) l'adjonction de calcium chloride normalise le défaut de synthèse protéique du muscle en culture venant de sujets

Chapitre XII :

- P R E S E N T A T I O N D E L ' E T U D E

D E N O T R E S E R I E -

Nous avons longuement exposé les données de la littérature, pour recenser le maximum d'informations sur le dépistage des conductrices et en dégager une ligne de conduite pour notre série.

Nous avons associé, lorsque cela a été possible, trois examens qui nous paraissent essentiels, à savoir l'examen clinique, le dosage de la C.P.K. sérique et l'E.M.G., tant en raison de leur facilité d'exécution, dans tout centre hospitalier de moyenne importance, que pour leur efficacité reconnue. Lorsque leurs résultats étaient normaux ou douteux, nous y avons ajouté la biopsie musculaire, avec étude en microscopie photonique, en microscopie électronique et en histoenzymologie ; les deux dernières techniques ne pouvant être effectuées qu'en centre spécialisé.

Afin de juger du degré de gravité des anomalies observées pour chaque examen, de voir s'il existe une certaine concordance entre les différents examens, et d'essayer de conclure à l'hétérozygotie chez les consultantes, nous avons tenté une appréciation subjective des lésions, à la fois qualitative et quantitative (sous formes d'astérisques : *, **, *...). Cet essai d'appréciation est décrit pour chaque examen au chapitre correspondant, et son utilisation dans l'association des examens au chapitre XVII. Il nous a permis de distinguer cinq degrés lésionnels, dans trois groupes de résultats utilisables pour le conseil génétique.

<i>Groupe</i>	<i>Degré de gravité</i>	<i>Appréciation</i>	
I	0	0	L'examen est tout à fait normal
	1	*	L'examen est normal, mais présence d'une * que l'on peut retrouver sur plusieurs examens lors d'association.
II	2	**	L'examen est suspect, il montre des altérations mais elles sont insuffisamment significatives pour affirmer ou infirmer l'hétérozygotie. Des examens complémentaires doivent être envisagés.
III	3	***	L'examen est positif. Les altérations nous semblent pouvoir être rapportées à un état d'hétérozygote, donc à une D.M. minime ou latente.
	4	**** ou ****...	L'examen est positif mais les altérations reflètent un état de D.M. avéré plus ou moins sévère.

Donc : I : examen normal. On ne peut éliminer formellement un état d'hétérozygotie. Un pourcentage de risque de 10 % existe encore selon la théorie de la lyonisation, soit 5 % d'avoir un fils myopathe.

II : examen suspect.

III : examen positif.

Nous avons regroupé, dans le tableau 11, les caractéristiques numériques de nos observations (numéros d'observation, de dossier, d'E.M.G. et de biopsie), et le type de conductrice d'après la généalogie et l'examen clinique, soit 51 femmes (8S, 3V, 16pA, 24pB), l'observation 52 ayant été éliminée (voir biopsie).

La plupart des dossiers proviennent du service de génétique de l'Hôtel Dieu (Pr. ROBERT), certains en collaboration avec le service de génétique du C.H.U. d'Angers (Pr. Agrégé LARGET-PIET) pour les observations 15 et 16. L'observation 50 provient du Centre de Génétique de l'Hôpital d'Enfants de Dijon (Dr. NIVELLON-CHEVALLIER), et les observations 51 et 52 du service du Pr. Agrégé LARGET PIET .

Nous avons travaillé sur les dossiers tels qu'ils étaient, c'est à dire sans demander de nouveaux examens, de façon à juger de la valeur de tests pratiqués jusqu'alors et d'envisager la conduite à tenir dans l'avenir.

Nota : La plupart des observations de notre série se réfère à la D.M.D. telle que nous l'avons envisagée (précoce, liée au sexe et à évolution rapide). Mais certaines sont des soeurs ou des mères de cas sporadiques et pour d'autres (dossiers 1536, 2470, 3710, 3711, 5345) on pouvait discuter la D.M. autosomique récessive stimulant la D.M.D.

NOM	PRENOM	N° de l'observation pour notre étude	N° ou provenance du dossier	Année de naissance de la probante	Type de conduite généalogique	N° ou provenance de l'E.M.G.	N° de la biopsie
FID...	Marguerite	1	929	1933	S		
VID...	Josette	2	1058	1926	pB	19197	
VID...	Christiane	3	1058	1956	pB	19196	
THO...	Joëlle	4	1058	1953	pB	19122bis	L.13541-347
LAM...	Marie-Louise	5	1112	1932	S		
REV...	Marcelle	6	1112		pA		
SCA...	Christiane	7	1112	1946	pA	11604-12075	G.8053
TAR...	Josette	8	1112	1923	S	11303-11362	G.7818
TAR...	Marie-José	9	1112	1953	pA	20916	
DUC...	Marie-André	10	1141	1953	S	Dr.GOUTTARD (ST ETIENNE)	
SUC...	Annie	11	1141		pA	Dr.GOUTTARD (ST ETIENNE)	
RIG...	Martine	12	1141		pA	Dr.GOUTTARD (ST ETIENNE)	
TEY...	Yvette	13	1357	1931	S		
TEY...	Christiane	14	1357	1955	pA	Dr.BOUILLAT	
BAR...	Elisabeth	15	1536	1951	pA	27302	N.17412-5157
CAG...	Marie-Christine	16	1536	1949	pA		
PER...	Jeanine	17	1812	1952	pB	25905	N.17068-5086
PER...	Florence	18	1812	1973	pB		
PIG...	Christiane	19	1812	1942	pB		
PIG...	Viviane	20	1812	1967	pB		
VIA...	Joëlle	21	1812	1957	pB	?	
POR...	Armande	22	2302-2303		S		
POR...	Martine	23	2302-2303	1948	pA	12347	196/71
VIV...	Chantal	24	2470	1965	pA	27909	P.17838-668
VIV...	Honorine	25	2470	1936	V		
CHA...	?	26	2689		S		

NOM	PRENOM	N° de l'observation pour notre étude	N° ou provenance du dossier	Année de naissance de la probante	Type de conductrice généalogique	N° ou provenance de l'E.M.G.	N° de la biopsie
CHA...	Christiane	27	2689	1951	pA	(GRENOBLE)	P.17555-614
IMB...	Mathilde	28	2689		pA	18916	L.13424-334
IMB...	Michelle	29	2689		pA	18915	
PIC...	Hélène	30	3228	1941	pB	Dr.BROCHIER	L.13721-365
PIC...	Marie-Laure	31	3228	1961	pB	26441	
ROC...	Léonne	32	3582	1933	S	14115	
ROC...	Marie-Hélène	33	3582	1956	pA	14116	
GEN...	Monique	34	3710-3711	1948	pA	?	
VER...	Josette	35	3710-3711	1950	pA	16986	K.11966
NOI...	Nicole	36	3710-3711	1939	V		
CAZ...	Anne-Marie	37	4203	1946	pB	19293	L.13720-364
DUP...	Marie-Josette	38	4203	1944	pB	19294	
DUT...	Eléonore	39	4390	1951	pB	?	M.14638-415
VOL...	Irène	40	4632	1954	pB	22384	M.15518-4013
BOU...	Colette	41	4683	1934	pB	22526	M.15904-4081
BOU...	Sylvie	42	4683	1956	pB		
BOU...	Nadine	43	4683	1958	pB		
BOU...	Brigitte	44	4683	1959	pB		
RAV...	Mireille	45	4899	1950	pB	23485bis	M.15558-4022
LEV...	Solange	46	5345	1927	pB		
LEV...	Christine	47	5345	1956	pB	?	N.16581-5012
BOC...	Brigitte	48	5345	1951	pB	?	N.16580-5011
MAR...	Monique	49	5345		V		
VIA...	Marie-Louise	50	DIJON	1952	pB	DIJON	N.16667-5038
DOR...	Lucette	51	ANGERS		pB		5114
GRE...	Bernadette	52	ANGERS	1951	pB		5088

Chapitre XIII :

- L ' E T U D E D E L ' E X A M E N C L I N I Q U E

D A N S N O T R E S E R I E -

- MATERIEL ET METHODES :

. Notre population :

31 femmes ont été examinées, soit 3 conductrices sûres, 10 possibles A et 18 possibles B.

. L'appréciation des lésions :

Le tableau 12 regroupe l'étude des observations. Pour notre appréciation nous avons affecté un astérisque (*) à chaque symptôme clinique en relation vraisemblable avec un état de D.M., à savoir : une diminution ou une abolition de la contraction idiomusculaire ou des réflexes ostéotendineux, des troubles vasomoteurs des extrémités (notamment acrocyanose, livedo, syndrome de Raynaud, extrémités froides lorsque la température extérieure est basse), une faiblesse musculaire anormale, une pseudo-hypertrophie des mollets, des douleurs musculaires. Nous avons affecté deux astérisques (**) aux signes cliniques plus caractéristiques (signe du tabouret) ou aux signes dystrophiques manifestes, et trois astérisques (***) au signe de Gowers.

Pour le résultat global, nous additionnons les astérisques, ce qui nous permet de distinguer les cinq degrés de gravité (0, 1, 2, 3, 4) répartis en trois groupes (I, II, III) comme nous l'avons vu au chapitre précédent. Les résultats sont rapportés dans le tableau 12.

- RESULTATS :

Sur les 31 femmes examinées, seulement une (conductrice sûre : observation 8) doit être considérée comme conductrice à symptômes cliniques. Cette femme, née en 1923, éthylique connue, est mère d'un garçon affecté de D.M.D., soeur de trois myopathes et tante maternelle d'un autre. Ses symptômes ont débuté vers 40 ans, par une difficulté à porter son fils dans les bras et à monter dans un autocar. Par la suite, sont apparus un relever myopathique et une fatigabilité musculaire anormale. Les mollets étaient hypertrophiés. L'examen minutieux relevait des réflexes rotuliens faibles et des achilliens non perçus, une diplopie intermittente et une parésie des muscles oculaires droits internes. A l'hôpital neurologique, où cette femme a été hospitalisée (Service du Pr. DEVIC), à la suite d'une perte de connaissance, on retrouvait une parésie faciale gauche et du membre supérieur homolatéral. La possibilité d'une crise comitiale a été écartée par les examens effectués.

Nous ne savons que penser de cette observation troublante, d'autant plus que cette patiente n'a pu être revue depuis (elle se serait suicidée). De plus, sa soeur (observation 7) présente un examen suspect.

- Tableau n° 12 : L'EXAMEN CLINIQUE DES CONDUCTRICES DE NOTRE SERIE

N° de l'observation	SIGNES CLINIQUES								RESULTAT FINAL	APPLICATION AU DEPISTAGE SELON LE TYPE DE CONDUCTRICE		
	CIM	ROT	TVE	FM	GOWERS	PSH MOLLETS	DOULEURS MUSCUL.	AUTRES SIGNES ANORMAUX		Normal	Suspect	Positif
3	*		*						**		pB	
4	*		*						**		pB	
7			*				*		**		pA	
8		*		*	****	*	*	**	*****			S
9	*		*						**		pA	
10				EXAMEN NORMAL					0	S		
14				**					**		pA	
17		*	*						**		pB	
18				EXAMEN NORMAL					0	pB		
19				*					*	pB		
20			*						*	pB		
21	*		*						**		pB	
23				EXAMEN NORMAL					0	pA		
24			*	*					**		pA	
27		*							*	pA		
28			**						**		pA	
29			**						**		pA	
31	*		*						**		pB	
32						*			*	S		
34				EXAMEN NORMAL					0	pA		
35				EXAMEN NORMAL					0	pA		
37	*		*						**		pB	
38	*		*						**		pB	
39			*						*	pB		
40		*							*	pB		
41				EXAMEN NORMAL					0	pB		
42		*							*	pB		
43	*		*						**		pB	
44	*								*	pB		
45				EXAMEN NORMAL					0	pB		
50				EXAMEN NORMAL					0	pB		

CIM = contraction idiomusculaire (anormale) ROT = réflexes ostéotendineux (anormaux)
 TVE = troubles vasomoteurs des extrémités FM = faiblesse musculaire anormale
 GOWERS = signe de Gowers - PSH = pseudohypertrophie -
 douleurs muscul. = douleurs musculaires

Donc cette conductrice sûre à symptômes cliniques représente 3 % des femmes de notre série et une conductrice sûre sur trois examinées (environ 10 % dans la littérature).

Par contre, 14 femmes (6pA, 8pB) ont révélé un examen clinique suspect, soit 45 %, pourcentage important qui laisse déjà entrevoir l'utilité d'associer plusieurs examens pour améliorer le dépistage.

Type de conductrices	Nombre de femme avec un résultat normal	Nombre de femme avec un résultat suspect	Nombre de femmes avec un résultat positif	TOTAL
Sûres	2	0	1	3
Possibles A	4	6	0	10
Possibles B	10	8	0	18
TOTAL	16 = 52 %	14 = 45 %	1 = 3 %	31

Résultat de l'examen clinique chez les conductrices de notre série.

Parmi ces signes cliniques (voir tableau ci-dessous), nous notons la fréquence remarquable des troubles vasomoteurs des extrémités (48 %), de la diminution ou de l'abolition de la contraction idiomusculaire (28 %), et de l'association de ces deux signes cliniques (26 %). Les réflexes ostéotendineux sont diminués ou abolis dans 16 % des cas, ce qui nous semble considérable pour une maladie classiquement myogène, bien que MOSER et EMERY (1974) la retrouvent chez quelques unes de leurs conductrices. Cette constatation nous incite à pratiquer cet examen en double aveugle.

Type de conductrices	NDC TVE	NDC CIM	NDC TVE + CIM	NDC ROT	NDC FM	NDC GOWERS	NDC PSH	NDC doul. musc.	NDC autres signes
Sûres	0	0	0	1	1	1	2	1	1
Possibles A	5	1	1	1	1	0	0	1	1
Possibles B	10	8	7	3	1	0	0	0	0
TOTAL	15 48 %	9 28 %	8 26 %	5 16 %	3	1	2	2	2

Analyse des signes cliniques chez les conductrices de notre série

Légende : NDC = nombre de conductrices. Les autres abréviations (TVE, CIM...) sont identiques à celles du tableau 12.

Sur 17 familles examinées cliniquement, 7 seulement ont pu bénéficier d'un examen chez plusieurs femmes par famille, et sur ces 7 familles nous en trouvons 6 chez qui plusieurs femmes ont révélé des signes cliniques, d'ailleurs fréquemment suspects (soit 85 %). Ce sont les dossiers 1058, 1112, 1812, 2689, 4203, 4638 (voir chapitre XII, tableau 11).

- CONCLUSIONS :

Nous avons observé seulement 3 % de conductrices à symptômes cliniques et 45 % avec des signes cliniques suspects.

Parmi les signes constatés, les troubles vasomoteurs des extrémités sont les plus fréquents (48 %) précédant la diminution ou l'abolition de la contraction idiomusculaire (28 %), l'association de ces signes intervenant dans 26 % des cas.

Nous conseillons un examen en double aveugle pour les réflexes ostéotendineux.

Dans 7 familles, plusieurs femmes ont été examinées, et chez 6 d'entre elles (soit 85 %), l'examen clinique a révélé des signes cliniques.

Chapitre XIV :

- L ' E T U D E D E L A C P K S E R I Q U E

D A N S N O T R E S E R I E -

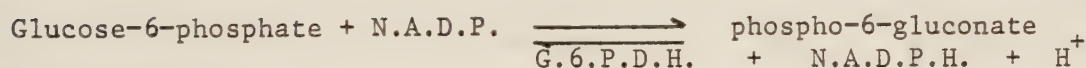
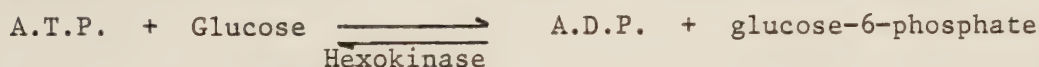
- MATERIEL ET METHODES :

. Notre population :

49 femmes ont été examinées par le dosage de la C.P.K., comprenant 8 conductrices sûres, 3 vraisemblables, 3 possibles A et 8 possibles B. Certaines ont eu un seul dosage, d'autres plusieurs. La plupart des dosages de cette enzyme ont été effectués par le laboratoire de biochimie de l'Hôpital Debrousse (Pr. COTTE, Dr. Monique MATTHIEU). Les résultats sont donnés en unités internationales par litre. Certains examens, plus anciens, ont été pratiqués par l'Institut MERIEUX et les résultats donnés en unités Wroblewski.

. La technique de dosage :

Nous rapportons ici seulement la méthode utilisée actuellement par le laboratoire du Pr. COTTE. Elle est issue de celle initialement décrite par OLIVER (1955), modifiée secondairement par ROSALKI (1967). L'A.T.P., formé au cours de la réaction, est mesurée à l'aide d'une enzyme auxiliaire (l'hexokinase) et d'une enzyme indicatrice (glucose-6-phosphate-déshydrogénase ou G.6.P.D.H.) :



La vitesse d'absorption du N.A.D.P.H. + H^+ est suivie spectrophotométriquement par la mesure en continu des variations d'absorbance à 340 nanomètres.

. L'appréciation des lésions :

Nous avons utilisé une technique d'appréciation des taux de C.P.K. en fonction de l'unité utilisée.

1. Résultats en unités internationales par litre (UI/l)

La normale est inférieure à 50 UI/l.

0	:	0 à 50 UI/l
*	:	50 à 60 UI/l
**	:	60 à 80 UI/l
***	:	80 à 100 UI/l
****	:	au-dessus de 100 UI/l
et ****...		

2. Résultats en unités Wroblewski (U.W) :

La normale est inférieure à 1,5 unités.

0	:	0 à 1,5	U.W.
*	:	1,5 à 2	U.W.
**	:	2 à 3	U.W.
***	:	3 à 5	U.W.
****	:	au-dessus de 5	U.W.
et ****...			

N.B. : Quelques femmes ont eu un dosage de C.P.K. ailleurs qu'à Lyon, personnes examinées par le Dr. DEMOS notamment (observations 22, 46, 48, 49). Le résultat était quelquefois positif d'après le médecin qui nous avait adressé la patiente, mais sa valeur et ses unités n'étaient pas spécifiées. Dans ces cas précis, nous avons affecté à ces dosages une appréciation de trois astérisques (***), ce qui nous a semblé raisonnable.

- RESULTATS :

Les résultats, en fonction de l'appréciation, sont rapportés au tableau 13. Nous les avons regroupé sous forme d'un tableau synthétique (tableau 14) qui nous montre la valeur du test de dosage de la C.P.K. dans notre série, selon le type de conductrice et le nombre de dosages effectués.

Sur ce tableau 14, nous remarquons que sur les 49 femmes examinées, 31 (5S, 13pA, 13pB), soit 63 %, ont eu des résultats normaux, 4 d'entre elles ayant eu deux examens et 6 en ayant eu trois ou plus. Seulement 3 (1S, 1V, 1pB) soit 6 %, ont présenté un examen suspect, et 15 (2S, 2V, 3pA, 8pB), soit 31 %, un examen positif.

Si nous examinons, toujours sur le tableau 14, les colonnes de totaux I, II, III et D, nous remarquons que :

1. sur les 8 conductrices sûres, 6 n'ont eu qu'un examen dont seulement 2 positifs et 2 ont eu deux examens dont un suspect ;
2. les 3 conductrices vraisemblables n'ont eu qu'un examen, dont un suspect et deux positifs ;
3. sur les 16 conductrices possibles A, 11 ont eu seulement un examen dont dix normaux et un positif, 3 ont eu deux examens dont un normal et deux positifs et 2 ont eu au minimum trois examens d'ailleurs tous normaux ;
4. sur les 22 conductrices possibles B, 11 ont eu un seul examen dont sept normaux, un suspect et trois positifs ; 4 ont eu deux examens dont deux normaux et deux positifs et 7 ont eu au minimum trois examens dont quatre normaux et trois positifs.

Donc : Pour les conductrices possibles A et B, 7 femmes ont bénéficié de deux ou plusieurs dosages avec un résultat positif pour un ou plusieurs d'entre eux (cf. tableau page 108).

- Tableau n° 13 : LE DOSAGE DE LA C.P.K. CHEZ LES CONDUCTRICESDE NOTRE SERIE

Numéro de l'observation	DOSAGES C.P.K.				RESULTAT FINAL	DEPISTAGE EN FONCTION DU TYPE DE CONDUCTRICE		
	1er	2ème	3ème	4ème		Normal	Suspect	Positif
1	0				0	S		
2	****	0			****			pB
3	****	0			****			pB
4	****	0	0	0	****			pB
5	0	**			**		S	
6	0				0	pA		
7	0				0	pA		
8	0	0			0	S		
9	0				0	pA		
10	0				0	S		
11	0				0	pA		
12	0				0	pA		
13	0				0	S		
14	**	***			***			pA
15	0				0	pA		
16	0				0	pA		
17	0				0	pB		
19	****				****			pB
20	*				*	pB		
21	0				0	pB		
22	***	0			***			S
23	0	****			****			pA

Numéro de l'observation	DOSAGES C.P.K.				RESULTAT FINAL	DEPISTAGE EN FONCTION DU TYPE DE CONDUCTRICE		
	1er	2ème	3ème	4ème		Normal	Suspect	Positif
24	0				0	pA		
25	***				***		y	
26	0				0	S		
27	0	0	0		0	pA		
28	0	0			0	pA		
29	0	0	0		0	pA		
30	0	****..	0		****..			pB
31	***	****	***		****			pB
32	****..				****..			S
33	****				****			pA
34	0				0	pA		
35	*				*	pA		
36	****..				****..			y
37	0				0	pB		
38	***				***			pB
39	0	0			0	pB		
40	**				**		pB	
41	0				0	pB		
42	0	0	0	0	0	pB		
43	*	0	0	0	*	pB		
44	0	0	0	0	0	pB		
45	0	0			0	pB		
46	***	0			***			pB
47	0				0	pB		
48	0	0	0		0	pB		
49	***				***			y
50	0				0	pB		

- Tableau n° 14 : VALEUR DU DOSAGE DE LA C.P.K. SERIQUE DANS NOTRE

SERIE, EN FONCTION DU TYPE DE CONDUCTRICE ET DU NOMBRE DE DOSAGES EFFECTUES.

Type de conductrices	Nombre de femmes avec des examens normaux				Nombre de femmes avec des examens suspects				Nombre de femmes avec des examens positifs				TOTAL			
	-1-	-2-	-3-	A	-1-	-2-	-3-	B	-1-	-2-	-3-	C	I	II	III	D
S	4	1		5		1		1	2			2	6	2		8
V				0	1			1	2			2	3			3
pA	10	1	2	13				0	1	2		3	11	3	2	16
pB	7	2	4	13	1			1	3	2	3	8	11	4	7	22
TOTAL	21	4	6	31	2	1		3	8	4	3	15	31	9	9	49

- 1- Nombre de femmes avec un examen de C.P.K.
- 2- Nombre de femmes avec deux examens de C.P.K.
- 3- Nombre de femmes avec trois examens et plus.

- A Somme 1 + 2 + 3 normaux
- B Somme 1 + 2 + 3 suspects
- C Somme 1 + 2 + 3 positifs
- D Somme A + B + C

- I Somme des colonnes 1
- II Somme des colonnes 2
- III Somme des colonnes 3

Type de conductrice	1er examen	2ème examen	3ème examen	4ème examen
pB	P	N		
pB	P	N		
pA	S	P		
pA	N	P		
pB	P	N	N	N
pB	N	P	N	
pB	P	P	P	

P = positif

N = normal

S = suspect

Les 7 femmes (2pA - 5pB) chez qui l'association a été bénéfique au dépistage.

Sur ces sept femmes, quatre (2pA, 2pB) ont subi deux examens, dont deux positifs au premier examen et normaux au second, un suspect au premier examen et positif au second, et un normal au premier et positif au second. Des trois conductrices possibles B à avoir eu au moins trois dosages, une seule a eu ses trois dosages positifs. La répétition a donc été bénéfique chez quatre femmes sur sept. En somme, ces constatations nous montre l'utilité de répéter les dosages de C.P.K. car la positivité peut survenir au deuxième ou au troisième examen, ou plus. De plus, plusieurs examens positifs, chez une conductrice, ne font que renforcer le diagnostic.

Nous terminerons cette étude de la créatine phosphokinase par trois remarques :

1. Nous avons vu, au chapitre III (étude des enzymes dans la littérature), la nécessité de distinguer les conductrices possibles A et B, les A ayant statistiquement deux fois plus de taux de C.P.K. anormaux que les B. Dans notre série c'est le contraire : 3pA sur 16 (soit 19 %) ont présenté un taux anormal contre 8pB sur 22 (soit 36 %). Nous ne pouvons juger pour deux raisons :
 - nous avons examiné beaucoup plus de conductrices possibles B (22 contre 16 A),
 - les conductrices possibles B font partie d'une série examinée surtout au cours des deux dernières années, les conductrices possibles A ont été inventoriées bien avant. Nous pouvons supposer que la méthode de dosage s'est améliorée depuis.
2. Les C.P.K. ont été testées chez plusieurs femmes par famille dans 15 familles. Dans 4 de ces familles, les C.P.K. ont été positives chez plusieurs femmes, soit 27 %. Ce sont les dossiers 1058 (obs 2, 3, 4), 3228 (obs.30, 31), 3582 (obs.32, 33), 5345 (obs.46, 49).
3. Deux examens se sont révélés suspects après tests d'effort (observations 5 et 40).

- CONCLUSIONS :

1. Nous avons observé seulement 31 % de résultats positifs, dont seulement deux conductrices sûres sur huit.
2. La répétition de l'examen a été bénéfique chez 4 femmes sur 18, soit 22 %.
Il faut au minimum pratiquer trois examens si possible en hiver car les taux sont plus hauts.
3. Il nous semble nécessaire que l'examen soit fait constamment dans le même laboratoire, et éventuellement par le même technicien.
4. Nous n'avons pas retrouvé, bien au contraire, le facteur de risque double d'être hétérozygote pour les conductrices possibles A par rapport aux possibles B.
5. Le dosage de la C.P.K. a été positif chez plusieurs femmes par famille dans 27 % de ces familles, d'où la nécessité d'inventorier le maximum de femmes dans une famille où sévit la D.M.D. et notamment les cas sporadiques.
6. Par le test d'effort, deux examens se sont révélés suspects.

Chapitre XV :

- L ' E T U D E D E L ' E . M . G . D A N S

N O T R E S E R I E -

- MATERIEL ET METHODES :

. Notre population :

33 femmes ont été examinées comprenant 3 conductrices sûres, 14 possibles A et 16 possibles B.

La majorité des examens ont été effectués dans le service d'électromyographie de l'Hôpital Neurologique de Lyon (Dr. Bernadette BADY), par le Dr. BADY, et par le Dr. BROCHIER pour une observation (obs.30). Quelques examens ont été pratiqués à Saint-Etienne par le Dr. GOUTTARD (Obs.10, 11, 12), à l'Hôpital de l'Antiquaille par le Dr. BOUILLAT (obs.14), à Angers (obs.47 et 48), à Dijon (obs.50) et à Grenoble (obs.27).

. La technique d'examen :

Nous rapportons ici la méthode utilisée par Mademoiselle BADY, chez tous les patients qui lui sont adressés :

Appareillage (Médelec MS₆).

Enregistrement à l'aiguille électrode en dérivation bifilaire des muscles proximaux

- des membres supérieurs (deltoïde chef externe et parfois biceps),
- des membres inférieurs (quadriceps et parfois triceps sural).

La contraction a été étudiée au cours de sa graduation sans contrôle ergométrique, mais avec notation subjective par l'examineur de l'importance de l'effort fourni et de l'amplitude du mouvement réalisé proportionnellement aux tracés obtenus.

Chaque muscle a été exploré en quatre ou cinq points.

L'enregistrement des tracés a été suivi sur l'oscilloscope tout au cours de la graduation de la contraction et des fragments de films ont été pris au cours de cette contraction en déroulement continu (à 30 cm/S), avec appréciation de la richesse et de l'amplitude des tracés. Il y a eu aussi enregistrement en balayage horizontal avec un étalement beaucoup plus important (45 m/S par balayage) permettant d'apprécier dans la contraction modérée la morphologie des potentiels polyphasiques et leur nombre de phases sans qu'il y ait eu d'étude quantitative systématique.

Enfin, dans certains cas, il y a enregistrement et étude par analyseur de fréquence (FAG, fréquence analysée médelec) permettant d'évaluer sur l'allure de l'histogramme la proportion de phases de durée brève par tranche de temps d'une seconde.

. L'appréciation des lésions :

Notre tentative d'appréciation du degré de gravité est la suivante :

- | | |
|---|---|
| 0 | : l'examen est tout à fait normal |
| * | : présence d'anomalie s'écartant légèrement des aspects rigoureusement normaux, ou non caractéristiques |

- ** : présence d'anomalies suspectes d'allure myogène sur un muscle
 *** : présence d'anomalies suspectes d'allure myogène sur deux muscles
 ***** : l'aspect est franchement myogène
 ou *****..

- RESULTATS :

Les résultats, en fonction de notre appréciation personnelle, sont rapportés dans le tableau 15. Nous les avons regroupé dans le tableau ci-dessous.

Type de conductrices	Nombre de femmes avec un examen normal	Nombre de femmes avec un examen suspect	Nombre de femmes avec un examen positif	Nombre total de femmes examinées
S	2	0	1	3
pA	8	2	4	14
pB	9	4	3	16
TOTAL	19	6	8	33

Sur les 33 femmes examinées, 8 (1S, 4pA, 3pB), soit 24 %, ont eu un examen positif et 6 (2pA, 4pB), soit 18 %, un examen suspect.

En ce qui concerne les examens positifs, le tracé était suspect d'être myogène sur deux muscles, chez cinq femmes (obs.3, 17, 27, 28, 35), franchement myogène chez une femme (obs.30), myogène sous prostigmine chez une femme (obs.8) et neurogène chez une femme (obs.7). Pour les observations 7 et 8, il s'agit de deux soeurs dont le tableau clinique était remarquable (voir chapitre XIII) et chez qui l'E.M.G. a été renouvelé trois mois plus tard avec le même résultat. Nous ne savons que penser des résultats de ces deux dernières observations, qui n'entrent pas dans les normes classiques d'une D.M.

Les résultats suspects concernent les observations n° 2, 4, 15, 29, 38 et 47.

Nous remarquons, sur le tableau 15, que les examens suspects l'ont toujours été sur le muscle deltoïde (sauf pour l'observation 47 chez qui le siège n'a pas été précisé), alors que les examens positifs l'ont été une fois sur le quadriceps et sept fois sur deux muscles (deltoïde et quadriceps). Donc le deltoïde est presque toujours en cause chez les conductrices, d'où l'intérêt de l'étude E.M.G. de ce muscle et son association à celle du quadriceps.

L'examen positif l'a été chez 4 conductrices possibles A sur 14 (soit 29 %) et chez 3 possibles B sur 16 (soit 19 %). Notre population est statistiquement insuffisante pour juger par l'E.M.G. du facteur de risque supérieur d'être hétérozygote pour les conductrices possibles A par rapport aux B.

- Tableau n° 15 : L'E.M.G. DE NOTRE SERIE

Numéro de l'observation	MUSCLES ANORMAUX	RESULTAT	DEPISTAGE SELON LE TYPE DE CONDUCTRICE		
			Normal	Suspect	Positif
2	Deltoïde G	**		pB	
3	Quadriceps G deltoïdes	***			pB
4	Deltoïde G	**		pB	
7	Deltoïdes, biceps G	tracé neurogène			pA
8	Quadriceps D	****			S
9		0	pA		
10	Deltoïdes	*	S		
11		0	pA		
12		0	pA		
14	Jumeaux internes	*	pA		
15	Chef externe du deltoïde	**		pA	
17	Quadriceps G deltoïde G	***			pB
21		0	pB		
23		0	pA		
24		0	pA		
27	1er examen deltoïde G 2ème examen : jumeaux ext.D - int. G	** ****			pA
28	Quadriceps et deltoïde G	***			pA
29	Deltoïde	**		pA	
30	Quadriceps deltoïde G	****			pB
31		0	pB		
32		0	S		

Numéro de l'observation	MUSCLES ANORMAUX	RESULTAT	DEPISTAGE SELON LE TYPE DE CONDUCTRICE		
			Normal	Suspect	Positif
33		0	pA		
34		0	pA		
35	Quadriceps G deltoïde G	***			pA
37		0	pB		
38	Deltoïde G	**		pB	
39		0	pB		
40		0	pB		
41	Chef externe du deltoïde G	*	pB		
45	Quadriceps D	**	pB		
47	Non précisé	**		pB	
48		0	pB		
50		0	pB		

Pour terminer, l'E.M.G. a été effectué chez plusieurs femmes dans dix familles (voir chapitre XII, tableau 11) avec un résultat anormal chez plusieurs femmes chez trois d'entre elles (dossiers 1058 (obs. 2, 3, 4), 1112 (obs. 7, 8), 2689 (obs. 27, 28, 29)). Donc, comme pour l'examen clinique et le dosage, nous constatons la nécessité d'inventorier le maximum de parents de myopathes.

- CONCLUSIONS :

1. 33 femmes ont été examinées par l'E.M.G. dont 24 % avec un résultat positif et 18 % avec un résultat suspect.
2. Chez deux soeurs, le résultat positif ne concorde pas avec les données classiques de la D.M., un tracé E.M.G. étant neurogène et l'autre myogène sous prostigmine.
3. Le muscle deltoïde est très fréquemment concerné par les anomalies. L'association de l'étude des muscles deltoïde et quadriceps ne peut être que bénéfique.
4. L'E.M.G. a été étudié chez plusieurs femmes dans dix familles, avec un résultat anormal chez plusieurs femmes chez trois d'entre elles, soit 30 %. D'où l'intérêt d'inventorier le maximum de parentes de myopathes.
5. Il est conseillé que les examens soient pratiqués par le même opérateur.

Chapitre XVI :

- L ' E T U D E H I S T O L O G I Q U E D E N O T R E S E R I E -

Certaines conductrices, chez qui les examens de dépistage précédents se sont révélés négatifs ou laissaient subsister un doute, ont subi une biopsie musculaire.

Ce sont : nos observations 4, 7, 8, 15, 17, 23, 24, 27, 28, 30, 35, 37, 39, 40, 41, 45, 47, 48, 50, 51, 52.

- MATERIEL ET METHODES :

1. Notre population :

21 femmes ont donc été biopsiées, parmi lesquelles 1 conductrice sûre, 6 possibles A et 14 possibles B. Sur les 21 biopsies, 20 ont été retenues pour les statistiques et la discussion, l'une d'entre elles (obs. 52, B.5088) ayant été pratiquée au voisinage d'un tendon, rendant son interprétation histologique impossible.

2. La biopsie :

La biopsie chirurgicale a été pratiquée sous anesthésie locale, sauf chez les enfants. Elle tient compte de l'E.M.G.. Elle a porté sur le vaste externe ou le deltoïde et le jambier antérieur (obs. 40, M.15518-4013). Le vaste externe et le deltoïde sont particulièrement bien connus, du point de vue de la répartition quantitative des différents types de fibres.

3. L'examen microscopique :

Les préparations conventionnelles, en microscopie photonique, ont été examinées par le Pr. TOMMASI, les Dr CARRIER, KOPP et PIALAT, l'histoenzymologie par les Dr CARRIER et KOPP, les coupes semi-fines en contraste de phase et les grilles de microscopie électronique par le Dr CARRIER.

A. L'étude morphologique :

- a) Microscopie photonique sur fragments fixés dans le liquide de Bouin et inclus en paraffine. Les coupes longitudinales et transversales sont colorées à l'hémalum-phloxine-safran (H.P.S.) et au trichrome de Gomori modifié par le pH (pH 3, 4).
- b) Examen en contraste de phase de coupes semi-fines de fragments inclus dans l'épon (2 x 2 mm) et colorées par la Para-phénylène-diamine à chaud.
- c) Microscopie photonique sur fragments coupés en congélation transversalement, en demi-série et colorés par le H.P.S. modifié et le P.A.S.
- d) Microscopie électronique : fixation des fragments dans le glutaraldéhyde à 4 %, tamponné au cacodylate de soude (0,3 M : pH 7,4) post-fixation au tétroxyde d'osmium également tamponné. Inclusions dans l'épon après déshydratation et imprégnation. Contraste à l'acétate d'uranyle et au citrate de plomb. Ultramicrotome Reichert, microscope Hitachi HU 12.

B. L'étude histochimique :

Deux ou trois fragments musculaires sont congelés dans l'isopentane refroidi à -150°C par l'azote liquide. Ils sont coupés en congélation le jour même (cryomicrotome American-Optical Company).

- a) Coloration P.A.S. : outre une éventuelle présence de glycogène, elle permet une étude fine de la structure intermyofibrillaire (B)*
- b) Coloration au soudan noir : elle permet une appréciation de la richesse des fibres musculaires en acides gras non estérifiés.
- c) ATPase myofibrillaire : les coupes en congélation sont numérotées et incubées alternativement à pH 9,4 ou 4,63 pour pouvoir être étudiées "en miroir". Cette méthode permet l'étude de la répartition quantitative et qualitative des deux types de fibres et des principaux sous-types II.
- d) L'activité oxydative non coenzymatique des fibres, c'est-à-dire mitochondriale, est étudiée à la fois par la Succino-déshydrogénase et l'alpha glycérophosphate déshydrogénase ménadione-dépendante.

La détermination du pourcentage de fibres de chaque type tient compte du muscle biopsié. Les valeurs de référence sont celles de JOHNSON et Al. (1973).

* Note : Au cours de ce travail, étalé sur plusieurs années, les méthodes histoenzymologiques (en particulier l'ATPase) et de congélation ont été modifiées. Nous n'avons mentionné que les méthodes les plus récentes au laboratoire (B). C'est en effet au début de 1971 que les techniques histoenzymologiques ont été développées au laboratoire du Pr. TOMMASI. Elles ont évolué progressivement et, actuellement, il est nécessaire que la biopsie soit pratiquée sur place à l'Hôpital Neurologique de Lyon, pour de meilleurs résultats. Il en ressort que certaines biopsies pratiquées avant 1971, ou en provenance d'un hôpital éloigné de Lyon, n'ont pu bénéficier de cette technique et que l'amélioration constante des méthodes ne permet pas de comparer les résultats des examens effectués avant et après 1976. Pour ces deux raisons, nous avons convenu d'un code :

- A : biopsies techniques entre 1971 et 1976,
- B : biopsies techniques après 1976,
- C : biopsies n'ayant pu bénéficier d'aucune de ces techniques.

Pour des raisons techniques, les histogrammes n'ont pu être pratiqués et nous le déplorons.

- Remarque : Quatre femmes n'ont eu qu'un type d'examen : pour la microscopie photonique (obs. 7 et 8) et pour l'ultrastructure (obs. 51 et 52).

4. Tentative d'appréciation des lésions :

- a) En microscopie photonique et en contraste de phase sur inclusions en paraffine ou en épon :

- O : examen tout à fait normal
- * : une altération restant dans les limites de la normale et ne permettant pas d'évoquer un processus myogène
 - quelques noyaux centraux, parfois en chaînette,
 - augmentation non significative du nombre des noyaux,
 - quelques petites anomalies de calibre,
 - quelques cellules inflammatoires, vacuoles cytoplasmiques.
- ** : les mêmes lésions, plus nombreuses ou associées avec un aspect focalisé parfois
- *** : lésions d'allure franchement myogène reconnaissable
- **** : stade évolutif marqué, avec adipo-sclérose.

b) En microscopie électronique

- 0 : examen tout à fait normal
- * : 1. anomalies minimales considérées comme non significatives
2. anomalies non spécifiques observées dans diverses conditions pathologiques du type agrégats tubulaires:
- ** : présence d'une anomalie dans plusieurs fibres sur 50
- *** : présence de plusieurs anomalies dans plusieurs fibres sur 50.
- 3. anomalies de la strie Z sarcomérique
- * : - simple décalage, avec formation d'un sarcomère surnuméraire sur une portion de fibre, et aspect de "central core" structuré (stade 0 de DUBOWITZ et BROOKE 1973, page 394)
- ondulations, bavures, flammèches du matériel de la strie Z, observées dans une même fibre:
- ** : dans plusieurs fibrilles dans une même fibre
- *** : dans plusieurs fibrilles et sur plusieurs sarcomères dans une même fibre.

Pour le résultat de microscopie électronique, on additionne le plus grand nombre d'astérisques de chaque type 1, 2 et 3.

Pour obtenir le résultat morphologique global, nous considérons le résultat le plus important des rubriques a et b car les lésions se recoupent habituellement.

- c) L'étude qualitative et quantitative des fibres musculaires selon leur type qui est fonction de leur activité ATPasique myofibrillaire, et plus accessoirement de la richesse en mitochondries par la succino déshydrogénase (SDH).

- Appréciation pour l'histoenzymologie :

- 0 : examen tout à fait normal
- * : prédominance numérique d'un type de fibre sur l'autre : II > I
- ** : disproportion de calibre de l'un des deux types de fibres par rapport à l'autre
- *** : atrophie élective modérée ou hypertrophie d'un type de fibre
- **** : atrophie élective importante d'un type de fibre.

● En conclusion : L'appréciation définitive des lésions et son utilisation chez nos conductrices :

On additionne les astérisques de la morphologie et de l'histoenzymologie et l'on retrouve ainsi la tentative d'appréciation globale que nous avons défini au début du chapitre sur l'étude des dossiers.

- LES RESULTATS :

Ils ont fait l'objet d'une communication aux Vème Journées du Club Européen de Conseil Génétique (CARRIER et Al. 1977), et sont regroupés dans le tableau de synthèse (tableau 16) constitué à partir de l'appréciation des lésions, telle que nous venons de la définir.

Ce tableau nous sera plus utile pour une analyse et la discussion des résultats. Nous allons tout d'abord développer les lésions histologiques réellement observées chez certaines des conductrices examinées et qui ont permis de réaliser ce tableau.

- Tableau n° 16 : L'HISTOLOGIE DE NOTRE SERIE

N° de l'observation	MUSCLE(S) BIOPSIE(S)	MORPHOLOGIE (I)				HISTOENZYMOLOGIE (II)		SOMME I et II	RESULTAT EN FONCTION DU TYPE DE CONDUCTRICE		
		M.P	S.F C.P	M.E	RESUL TAT	TECH- NIQUE	RESUL TAT		Normal	Suspect	Positif
4	Quadriceps	O	O	O	O	A	Ni	O	pB		
7	Quadriceps D & G, bicepsD	* O			*	C		*	pA		
8	non précisé	O			O	C		O	S		
15	Deltoïde	**	**	*****	*****	A	*	*****			pA
17	Vaste externe	O	O	O	O	B	O	O	pB		
23	Quadriceps	O			O	C		O	pA		
24	Vaste externe	O	O	O	O	B	O	O	pA		
27	Deltoïde	O	**	*****	*****	B	O	*****			pA
28	Deltoïde	O	O	O	O	A	*	*	pA		
30	Quadriceps	*	O	O	*	A	O	*	pB		
35	Quadriceps	O			O	A	**	**		pB	
37	Quadriceps	**	O	O	**	A	Ni	**		pB	
39	Vaste externe	*	O	O	*	A	O	*	pB		
40	Jambier antérieur D	**	O	O	O	A	***	*****			pB
41	Deltoïde	O	O	O	O	A	O	O	pB		
45	Vaste externe	O	O	O	O	A	O	O	pB		
47	Deltoïde	O	O	*	*	A	*	**		pB	
48	Deltoïde	*	O	O	*	A	*	**		pB	
50	Vaste externe	O	O	O	O	C		O	pB		
51	non précisé			O	O	C		O	pB		
52	Jambier antérieur D			Ni	Ni	C		Ni	pB		

Signification des abréviations du tableau :

M.P : microscopie photonique - M.E : microscopie électronique
 S.F.C.P. : examens des coupes semi-fines en contraste de phase
 Ni : non interprétable - S : conductrice sûre
 pA : conductrice possible A - pB : conductrice possible B
 A : technique avant 1976 - B : technique après 1976
 C : biopsie n'ayant pu bénéficier d'une de ces deux méthodes

A. DESCRIPTION DES LESIONS HISTOLOGIQUES :

1. Les examens positifs :

- Observation n° 27 (P.17555-614) :

. L'examen en microscopie photonique, par les techniques conventionnelles ne montre pas d'altération histologique significative : les fibres ont des contours et un calibre réguliers et normaux, avec des noyaux périphériques en nombre normal ; la structure des fibres elle-même est parfaitement respectée, sans nécrose, ni aspect dystrophique quelconque.

Le tissu interstitiel est également normal, avec quelques filets nerveux et vaisseaux également normaux.

Aucun aspect dystrophique, même partiel n'a été relevé, ni aucun aspect inflammatoire.

. L'examen histoenzymologique montre, sur les ATPase myofibrillaires à pH 9,4 et 4,6, une répartition normale des différents types et sous types de fibres sans anomalie qualitative. La succinodéshydrogénase ne montre pas d'anomalie.

. En contraste de phase, des irrégularités de la striation sarcomérique peu étendues, parfois multiples dans une même fibre sont présentes dans environ 5 % des fibres examinées en section longitudinale.

. La microscopie électronique retrouve ces anomalies, consistant en "bavures" et "flammèches" du matériel des striations Z (figures 7 et 8). Certaines de ces bavures sont étendues sur deux ou trois sarcomères. D'autres plus nombreuses n'intéressent qu'une strie Z. Aucune n'intéresse plusieurs fibrilles. Cette désorganisation myofibrillaire focale est pathologique, mais non spécifique.

En outre, ont été observés, deux fois dans ces fibres, des agrégats tubulaires typiques (figure 9) qui voisinent sous le sarcolemme avec des inclusions d'aspect lipofuscinique en nombre relativement important. On n'accorde pas classiquement de spécificité aux agrégats tubulaires, qui sont une anomalie rare et encore inexpiquée.

- Observation n° 40 (M.15518-4013) :

. L'examen photonique du muscle en sections transversales et longitudinales montre, de façon assez focalisée, de minimes anomalies sur un certain nombre de fibres (multiplication nucléaires, quelquefois centralisations nucléaires, inégalités de calibre dans certains secteurs) ; ailleurs, le parenchyme musculaire est normal sans altération histologique notable sur les préparations standard.

L'intensité générale de ces modifications est extrêmement discrète, ne permettant aucune conclusion formelle.

. La biopsie a été examinée par les techniques de la succinodéshydrogénase, de l'ATPase à pH 9,4, de la phosphorylase et de la phosphatase acide. Il n'a pas été vu d'anomalie à proprement parler enzymatique ni de modification de la répartition intra-cellulaire. Par contre, si le pourcentage des fibres de type I et de type II est dans les limites de la normale, il n'en va pas de même des diamètres : il existe en effet une hypertrophie élective des fibres de type I (diamètre de l'ordre de 150 μ s).

- Observation n° 15 (N.17412-6157) :

. La microscopie photonique ne révèle pas d'altération morphologique. En histoenzymologie, (ATPase à pH 9,4 et 4,6), la proportion de chaque fibre est normale. Au sein des fibres de type II, il existe une relative prédominance du sous type IIB.

. Sur les coupes semi-fines longitudinales en contraste de phase, l'aspect est normal. On note une richesse marquée en mitochondries sous sarcolemmiques. En section transversale, nombre de fibre (environ 20 %) contiennent des vacuoles sous-sarcolemmiques en croissant ou en anneau complet.

. La microscopie électronique confirme cet aspect : les vacuoles contiennent du glycogène, parfois en énormes quantités. Aucune autre anomalie ultrastructurale n'est noté.

Il est difficile de ne pas évoquer une glycogénose très apparente dans un nombre restreint de fibres.

2. Les examens évocateurs mais moins typiques (*) :

- Observation n° 37 (L.13720-364 - figures 1 et 2) :

Seule la microscopie photonique a révélé des lésions : on peut dire que pratiquement 90 % du tissu présente un aspect histologique normal. Mais à côté de ces aspects, il existe indiscutablement de façon localisée et sur deux ou trois groupes d'une trentaine de fibres chacun des altérations dystrophiques : multiplication des noyaux, centralisations de quelques noyaux, présence d'images évoquant des masses sarcoplasmiques latérales, et peut être même sur une fibre, des amas mitochondriaux sous-sarcolemmiques.

- Observation n° 35 (K.11966) :

Cette jeune femme n'a pas eu d'examen en microscopie électronique et la microscopie photonique était normale ; seule l'histoenzymologie a montré une anomalie significative : inégalité du diamètre des fibres I-II les fibres de type II semblent de diamètre supérieur aux fibres de type I.

- Observation n° 47 et 48 (N.16580-5011, N.16581-5012) :

Il s'agit de deux soeurs, présentant des altérations négligeables (classées *), mais dont la somme (morphologie + histoenzymologie) conduit à 2 **.

. Observation n° 47 (N.16581-5012) :

- L'examen en microscopie photonique n'a rien révélé.

- Sur les coupes examinées après technique à l'ATPase à pH 9,4 on observe une prédominance numérique des fibres de type II avec des images de "fibres encloses" pour ce type de fibres (figures 3 à 6). L'étude par la succinodéshydrogénase ne montre pas d'anomalie oxydative.

- L'examen ultrastructural du muscle squelettique ne montre pas de modification pathologique. On note uniquement une richesse en glycogène et mitochondries dans les limites de la normale, à plus forte raison chez une sportive qui s'était reposée avant sa biopsie.

- Un examen attentif des coupes semi-fines ne montre pas non plus d'anomalie significative.

(*) correspondant aux examens suspects.

- Légendes des figures n° 1 à n° 6 -

- Fig. 1 : Coupe transversale : Quelques inégalités dans le diamètre des fibres sont visibles, sans répartition groupée. L'aspect est considéré comme à la limite de la normale. Coloration HPS. X 70 (L.13720-364).
- Fig. 2 : Coupe longitudinale : Discrète multiplication des noyaux périphériques sans autre modification morphologique apparente. Coloration HPS. X 95 (L.13720-364).
- Fig. 3 : Mise en évidence des deux principaux types de fibres. La proportion des fibres de type II (sombres) est supérieure à la normale pour un muscle quadriceps. On note une fibre II "enclose" (flèche). ATPase à pH 9,4 X 120 (P.18501-6049).
- Fig. 4 : Les fibres de type II sont claires sur ce cliché. Leur sous-type est apparent, légèrement gris pour les II-B-C et blanc pour les II-A. La fibre enclose appartient au sous-type II-A (flèche). La disproportion numérique est confirmée. ATPase à pH 4,63 X 120 (même observation).
- Fig. 5 : L'activité oxydative mitochondriale cytochromique est plus marquée dans les fibres de type I. Succinodéshydrogénase. X 120 (même observation).
- Fig. 6 : L'activité oxydative mitochondriale liée à la vitamine K.3 est plus intense dans les fibres de type II. Alpha glycérophosphate déshydrogénase-ménadione dépendante. X 120 (même observation).

• Observation n° 48 (N.16580-5011) :

- En microscopie photonique, le fragment musculaire ne montre pas d'altération histologique bien définie en sections transversales ; les fibres ont des calibres égaux et réguliers, des différences de teinte sans valeur pathologique. Le tissu conjonctif est d'abondance et de morphologie normales, de même que les quelques formations nerveuses, ainsi que un ou deux faisceaux neuro-musculaires présents sur la préparation.

Quelques rares centralisations nucléaires sont notées, mais dans une proportion qui reste dans les limites de la normale.

Enfin, les vaisseaux et capillaires sont parfaitement normaux.

- La biopsie a été examinée après technique de l'ATPase à pH 9,4 de la succinodéshydrogénase, de la phosphorylase totale et de la phosphatase acide. Il existe une bonne différenciation en différents types de fibres musculaires. Une très minime augmentation de l'activité oxydative existe peut-être au contact des capillaires, mais ne peut nullement être affirmée. Le diamètre moyen des fibres I est de l'ordre de 90 mûs et le diamètre moyen des fibres de type II est de l'ordre de 70 mûs : ces deux diamètres sont dans la limite de la normale. Le pourcentage de fibres de type I et II est anormal : il existe deux fois plus de fibres de type II que de type I, alors que normalement, dans le deltoïde, les fibres de type I sont au moins aussi nombreuses que les fibres de type II.

3. Les examens normaux ou dans les limites de la normale :

- Observation n° 7 (G.8053) :

. En microscopie photonique, l'examen standard montre des fibres de calibre régulier avec des multiplications nucléaires, en périphérie des fibres; parfois même on a l'impression de quelques centralisations nucléaires, avec des dispositions "en chaînette" plus ou moins ébauchées.

Ces modifications nucléaires sont les principales altérations pathologiques rencontrées, les striations sont bien conservées ; le tissu interstitiel est normal, non inflammatoire ; les fibres sont de calibres égaux et réguliers, tout au moins dans les limites de la normale, sans fibres géantes, ni aspect dystrophique véritable.

- Observation n° 30 (L.13721-365) :

Sur les sections transversales et obliques que nous avons pu examiner en microscopie photonique, on observe sur d'assez grandes étendues une structure histologique sensiblement normale ; en certains points il existe certainement des petites altérations des fibres, inégalités de calibre, multiplications discrètes des noyaux périphériques et surtout des images indiscutables (quoique rares) de centralisations nucléaires, réalisant même un ou deux points de "chaînettes nucléaires".

Le tissu interstitiel est normal, sans modification vasculaire, sans adipeuse, ni fibreuse, ni inflammation.

- Observation n° 28 (L.13424-334) :

L'examen des lames, après technique à l'ATPase pH 9,4, montre une prédominance des fibres de type II (environ 70 %) sur les fibres de type I. Il n'est pas noté d'anomalie oxydative par la S.D.H.

- *Légendes des figures n° 7 à n° 9* -

Fig. 7 : Ebranlement focalisé de la striation Z portant sur trois sarcomères et plusieurs myofibrilles contiguës. On notera le décalage qui existe entre la striation Z de la fibrille normale, en haut, et celle des fibrilles anormales : la conséquence est la présence d'un sarcomère surnuméraire (flèche). X 25 000 (P.17555-614).

Fig. 8 : Désorganisation plus accentuée des stries Z : aspects de bavures et flammèches, parfois étendues sur la totalité d'un sarcomère dont l'organisation est effacée. X 31 000 (P.17555-614).

Fig. 9 : Agrégat tubulaire sous sarcolemmique, au voisinage d'une inclusion lipofuscinique et de la zone de Gerl de l'appareil de Golgi. X 8 200 (N.17043-5079).

Détail : L'agrégat est formé de tubules parallèles à double paroi. X 126 000.

B. ANALYSE DU TABLEAU N° 15 ET REMARQUES :

1. La détection des conductrices :

TYPE DE CONDUCTRICE	Nombre de conductrices avec un examen normal	Nombre de conductrices avec un examen évocateur mais non typique	Nombre de conductrices avec un examen positif	Nombre total de conductrices examinées
S	1	0	0	1
pA	4	0	2	6
pB	8	4	1	13
TOTAL	13	4	3	20

Le tableau ci-dessus montre que sur les 20 conductrices dont les résultats sont statistiquement exploitables (1 conductrice sûre, 6 possibles de type A et 13 possibles de type B), seulement 3 (2pA, 1pB) ont révélé un examen positif (soit 15 %) et 4 (pB) un examen suspect (soit 20 %). En somme, 7 femmes sur 20 (soit 35 %) sont porteuses de lésions musculaires notables. Il est cependant évident que notre série est statistiquement insuffisante pour des conclusions exhaustives.

2. Etude des résultats en fonction des muscles biopsiés :

La biopsie tient compte de l'E.M.G. Dans notre étude, le quadriceps a été biopsié 10 fois, le deltoïde 6 fois, les deux muscles ensemble une fois, le jambier antérieur une fois et, pour deux biopsies, le siège n'a pas été précisé. Deux examens positifs et deux examens suspects l'ont été sur le deltoïde, soit 4 biopsies sur 6 avec des lésions histologiques, contre 1 examen positif et 2 suspects pour 10 biopsies pratiquées au niveau du quadriceps. Pour le jambier antérieur, 1 examen positif pour 1 biopsie.

3. Concordance entre les résultats de l'E.M.G. et de la biopsie musculaire :

a) Concordances :

Les deux examens se sont révélés normaux dans les observations n° 23, 24, 39, 41, 50, anormaux avec des lésions d'intensité moyenne pour les observations 35 (E.M.G.***, biopsie**) et 47 (EMG**, biopsie*****), anormaux avec des lésions d'intensité majeure pour les observations 15 (E.M.G.*****, biopsie*****), et 27 (E.M.G.**, biopsie*****).

b) Absence de concordance entre les résultats de l'E.M.G. et de la biopsie musculaire :

L'E.M.G. est normal pour les observations 37 (biopsie**), 40 (biopsie****) et 48 (biopsie**).

L'histologie est normale pour les observations 4 (E.M.G.**), 17 (E.M.G.***), 28 (E.M.G.***), 30 (E.M.G. myogène) et 45 (E.M.G.**).

c) Constatations remarquables :

Deux soeurs (observations 7 et 8) présentent des signes déroutants. Dans l'observation 7, l'existence de douleurs associées à un léger déficit musculaire de la ceinture scapulaire a fait pratiquer un E.M.G. qui s'est révélé deux fois neurogène à trois mois d'intervalle, et une biopsie montrant seulement une tendance des noyaux à une centralisation ou d'une disposition en chaînette.

Dans l'observation 8, le plus troublant, est que la probante présente un tableau neurologique de D.M. sévère, un E.M.G. myogène sous prostigmine et une biopsie normale.

- LA DISCUSSION :

I - LES LESIONS :

A. La microscopie photonique (photographies n° 1 et 2) :

Elle a permis la constatation d'altérations dystrophiques musculaires évocatrices mais non typiques, chez deux femmes (obs. n° 37 et 40). Ces lésions discrètes se disposent plutôt en foyer, observation classique dans la littérature chez les conductrices, et considérée comme un argument en faveur de la lyonisation de l'X.

B. L'examen des coupes semi-fines en contraste de phase :

Pour MELTZER et Al. (1976a), si l'examen en contraste de phase des coupes semi-fines fixées dans l'épon est négatif, la microscopie électronique le sera également, ce que nous avons vérifié pour nos cas. En effet, il nous a montré des altérations significatives seulement sur les deux biopsies positives en microscopie électronique (obs. n° 15 -N.17412-5157- et 27 -P.17555-614-). Il nous semble donc intéressant de pratiquer cet examen dont la négativité nous épargne une étude ultrastructurale inutile. Cependant, il nécessite une technique qui ne peut être pratiquée qu'en service spécialisé. Nous proposons de l'essayer sur coupes en congélation, mais nous n'en avons pas l'expérience pour l'instant.

C. L'examen ultrastructural (figures 7 à 14) :

Dans le tableau relatif à l'ultrastructure des lésions musculaires relevées par certains auteurs chez les conductrices, il est fait mention de certains aspects dont nous n'avons pas tenu compte pour notre population en raison : soit de leur caractère contestable, à type de pigments lipofusciniques, d'enclaves lipidiques, de vacuoles lysosomiales que l'on retrouve habituellement si on veut bien les rechercher ; soit de leur absence de valeur d'orientation pour le conseil génétique, ce qui est le cas pour les agrégats mitochondriaux, que nous avons retrouvés chez un certain nombre de conductrices présumées, mais aussi dans de nombreuses conditions pathologiques et dans des muscles considérés comme normaux. Nous nous en sommes donc tenu aux lésions significatives.

La microscopie a permis de concrétiser un état de dystrophie musculaire chez deux femmes sur vingt, soit 10 %, ce qui semble peu mais il faut noter qu'il s'agit de conductrices possibles.

1. Les altérations observées dans l'observation 27 (P.17555-614), c'est à dire les bavures et les flammèches des stries Z sarcomériques (figures 7 et 8) sont celles habituellement décrites dans la littérature consacrée aux conductrices, (cf. tableau 9). Leur caractère focalisé est en faveur de la lyonisation de l'X. Cet aspect a été retrouvé par nous chez des conductrices de D.M. de Becker. Ces anomalies de la strie Z sont banales en pathologie musculaire puisqu'on les rencontre aussi bien dans des atrophies neurogènes que dans des myopathies dites "congénitales". Nous proposons un rapprochement prudent de ce type d'anomalie des mères conductrices avec certains aspects observés sur les muscles de mères d'enfants atteints d'autres myopathies dites congénitales (figures 10 à 14). Mais s'agit-il vraiment de lésions que l'on peut considérer comme pathologiques ? MELTZER et Al. (1976a) ont observé de telles altérations chez des témoins sains ou supposés tels. Mais nous pensons qu'il faut tout de même tenir compte du contexte de D.M. dans ces familles, et des résultats des autres examens paracliniques.

Le fait que ces anomalies de la strie Z soient associées à des agrégats tubulaires sous-sarcolemmiques constitués de tubes accolés à double paroi (figure 9), nous semble significatif. Nous avons retrouvé cette association lésionnelle sur des biopsies de conductrices de D.M. de Becker. Ces agrégats tubulaires ne semblent pas avoir été décrits par d'autres auteurs chez des conductrices de D.M.D. Il s'agit d'une anomalie rare de signification encore inconnue.

2. Il s'est avéré, dans l'observation 15 (N.17412-5157), que l'aspect histologique observé était en faveur d'une glycogénose musculaire, dont la vérification enzymologique n'a pu être réalisée faute de matériel suffisant. Il n'a malheureusement pas été possible d'avoir des renseignements cliniques sur les trois frères myopathes de cette jeune femme, ni s'ils ont subi une biopsie musculaire. Ces renseignements auraient vraisemblablement permis de dire s'il s'agit d'une glycogénose musculaire familiale (ce qui est possible car il n'y a pas d'autres myopathes dans la parenté, la transmission autosomique n'est donc pas exclue, l'E.M.G. de cette jeune femme était suspect d'être myogène sur deux muscles, et l'histo-enzymologie a révélé une prédominance du sous type II-B et non II-A, comme pour nos conductrices), d'une association fortuite de glycogénose musculaire dans un contexte de D.M.D., ou d'un aspect lié à une cause iatrogène (cure d'amaigrissement en particulier). Nous éliminerons donc cette observation douteuse pour nos statistiques finales.

D. L'histo-enzymologie (photographies 3 à 6) :

Nous avons observé deux types d'anomalies histo-enzymologiques, à savoir la prédominance numérique des fibres de type II sur les fibres de type I et une augmentation significative du diamètre des fibres de type I :

1) La prédominance numérique des fibres de type II :

Elle est le fait du sous-type II-A. Elle a été observée chez trois femmes, obs. n° 28 (L.13424-334), obs. n° 48 (N.16580-5011) et obs. n° 47 (N.16581-5012). Cette prédominance aboutit parfois à des images de "fibres encloses" (c'est-à-dire de fibres complètement entourées d'autres de même type) en nombre quantitativement significatif, comme c'est le cas pour l'observation n° 47 et pour une jeune fille dont nous n'avons pas inséré le résultat (notre travail étant en cours d'impression), mais dont les très belles images ont été utilisées pour notre iconographie (photographies 3 à 6 - biopsie P.18501-6049).

- Légendes des figures 10 à 14 -

- Fig. 10 : Myopathie némaline. Présence de bâtonnets d'actinine de formes variées dont la continuité morphologique, avec le matériel des stries Z voisines, est apparente. X 5 300 (L.11600-201).
- Fig. 11 : Détail d'un bâtonnet : double striation croisée caractéristique et continuité morphologique avec les myofilaments d'actine de la bande I. X 242 000 (L.11600-201).
- Fig. 12 : Lésion observée chez la mère d'un enfant atteint de myopathie "némaline" Ebranlement et bavures de la strie Z. Caractère focal. On rapprochera cet aspect des figures 7 et 8. X 21 000 (L.11937-212).
- Fig. 13 : Myopathie à "axes centraux" : foyer de désorganisation myofibrillaire et de bavures du matériel des stries Z. Nette limitation des lésions d'avec les myofibrilles saines. X 6 300 (N.15907-4079).
- Fig. 14 : Lésions observées chez la mère d'un enfant atteint de myopathie à "axes centraux" : il s'agit encore d'une anomalie structurale focalisée de la strie Z. Certaines bavures ont un aspect voisin des bâtonnets. On rapprochera cette figure des précédentes (7, 8 et 12). X 18 000 (L.12607-270).

On considère habituellement cette prédominance numérique des fibres de type II et ces fibres encloses, comme la traduction d'un processus de ré-innervation. Cependant, comme elle ne s'accompagne pas de phénomène d'atrophie élective, il pourrait s'agir :

- . soit d'une disproportion congénitale ou héréditaire (puisque nous la retrouvons chez deux soeurs, obs. 47 et 48) du type des fibres, comme on en connaît une portant sur les fibres de type I, ce qui se rapprocherait de certaines de nos conclusions sur l'ultrastructure (type myopathie congénitale),
- . soit de lésions locales de dénervation d'origine traumatique.

Note : Dans l'observation 15, on note une prédominance des fibres, de sous-type II-B. Il s'agit histologiquement d'une glycogénose musculaire.

2) L'augmentation du diamètre moyen des fibres de type I :

Nous l'avons observé chez deux femmes (obs. 35, K.11966, et obs. 40, N.15518-4013). Cet aspect lésionnel nous semble en accord avec les données de la littérature qui mentionnent toujours des altérations des fibres de type I. Pour un certain nombre d'auteurs, (cf. Chapitre d'histologie chez les conductrices dans la littérature, paragraphe microscopie photonique), cette augmentation de diamètre, ou la tendance hypertrophique de certaines fibres, ne serait pas un phénomène physiologique compensateur de l'atrophie, comme on peut le voir lors de certaines atrophies neurogènes, mais un phénomène propre à la dystrophie musculaire progressive et reflèterait un état de D.M. préclinique.

Conclusions sur ce paragraphe :

1. Notre population est insuffisante pour pouvoir discuter de l'amélioration des résultats obtenus par les méthodes B, par rapport à la méthode A.
2. L'histoenzymologie nous paraît plus apte à nous aider pour le dépistage des conductrices que l'étude ultrastructurale. Les lésions notables y sont plus fréquentes, (5 fois contre 1 pour l'ultrastructure en ne tenant pas compte des résultats de l'observation 15), et semblent plus constantes. Nous pensons tout de même qu'il faut associer les deux, car notre biopsie positive en microscopie électronique n'a révélé aucune anomalie histoenzymologique.

II - ETUDE DES RESULTATS EN FONCTION DES MUSCLES BIOPSIES :

Nous remarquons la plus grande fréquence de lésions observables sur le deltoïde que sur le quadriceps sans pouvoir l'expliquer. Le jambier antérieur a été biopsié une fois avec un résultat positif ; nous ne pouvons donc juger. La biopsie du deltoïde serait donc plus intéressante pour ses résultats.

III - ETUDE DE LA CONCORDANCE ENTRE LES RESULTATS DE L'E.M.G. ET DE LA BIOPSIE :

Ils sont concordants pour 9 femmes, 5 ayant les deux examens normaux et 4 anormaux (dont 2 femmes présentant des lésions ultrastructurales, et un E.M.G. suspect sur deux muscles).

Par contre, chez 8 femmes, l'un des deux examens s'est révélé normal alors que l'autre montrait des altérations, l'E.M.G. étant myogène une fois (obs. 30) et la biopsie positive une fois (obs. 40). D'après la théorie de

la lyonisation de l'X, il existe des zones saines et des zones pathologiques disposées en mosaïques au sein du tissu musculaire. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que l'examen positif a été effectué dans une zone pathologique et l'examen négatif dans une zone saine.

Pour terminer, nous éliminerons de nos statistiques deux soeurs dont les résultats sont troublants, et ne s'accordent pas avec la théorie classique myogène de la D.M.D. : obs. 7 et 8. En effet, Mme SCA... (obs. 7), qui présentait des douleurs de la région scapulaire associées à un léger déficit musculaire, a révélé un E.M.G. neurogène (confirmé par un nouvel examen trois mois plus tard), et une biopsie normale. Chez sa soeur (obs. 8), qui extériorisait un tableau neurologique sévère, l'E.M.G. était de type myogène sous prostigmine et la biopsie normale. Ces constatations sont difficilement explicables par la lyonisation de l'X. La théorie d'une maladie systémique des membranes plasmiques pourrait être expliquer ces observations discordantes au sein d'une même famille.

IV - L'APPORT DE L'HISTOLOGIE DANS LE DEPISTAGE DES CONDUCTRICES :

Sur les 20 observations, dont les résultats étaient statistiquement exploitables, 3 doivent être éliminées (7, 8 et 15). Sur les 17 restantes, 2 (soit 11 %, ont eu un examen positif et 4, soit 23,5 %, un examen suspect. En somme 6 femmes sur 17 ont révélé des lésions notables ou significatives. Il est bien évident que notre population n'est pas statistiquement exhaustive.

- CONCLUSIONS SUR CE CHAPITRE D'HISTOLOGIE :

1. 2 femmes sur les 17, dont les résultats étaient statistiquement exploitables, ont un examen positif et 4 un examen évocateur mais non typique.
2. Il est nécessaire d'associer l'histoenzymologie à l'étude morphologique. L'histoenzymologie nous semble devoir apporter beaucoup plus au dépistage, par une certaine constance des résultats, que l'ultrastructure dont les altérations non spécifiques se rapprochent de celles observées par nous chez des mères d'enfants atteints d'autres maladies musculaires.
3. La négativité de l'examen des coupes semi-fines en contraste de phase permet de conclure à celle de l'ultrastructure et de s'épargner ainsi un examen inutile. Peut être faudrait-il essayer l'examen en contraste de phase des coupes en congélation ?
4. La focalisation des lésions et la discordance des résultats entre l'E.M.G. et l'histologie nous paraissent explicables par la lyonisation de l'X.
5. Nous avons éliminé trois "conductrices" de nos statistiques, dont une en raison de la constatation histologique d'une glycogénose musculaire dont nous n'avons pu faire la preuve enzymologique. L'E.M.G. était cependant suspect dans deux muscles et l'histoenzymologie différente de celle des autres femmes examinées par nous.

Cet aspect du diagnostic différentiel par la biopsie nous paraît intéressant. Ainsi l'état de conductrice sûre de D.M.D. a été éliminé chez une autre femme (obs. 10) par la biopsie du fils qui a montré une myopathie

lipidique par déficit en carnitine (Dr.CARRIER, biopsie N.16264-549-5116). Nous voyons donc l'intérêt d'un bilan complet chez le ou les myopathes pour le diagnostic positif de la D.M.D., avant d'envisager un dépistage de conductrice potentielle.

6. L'histologie peut apporter une aide au conseil génétique, mais elle doit être utilisée seulement lorsque les résultats des autres méthodes sont négatifs ou douteux. En effet, les lésions observées sont minimales et doivent être interprétées avec circonspection. De plus, cet examen n'est pas indolore lorsqu'il est pratiqué sous anesthésie locale et il peut laisser des cicatrices inesthétiques chez ces femmes, côté psychologique à ne pas négliger.

Chapitre XVII :

- C O N C L U S I O N S D E L ' E T U D E D E

N O T R E S E R I E : L E S M O N O I N V E S T I G A T I O N S ,

L E S P O L Y I N V E S T I G A T I O N S , E T L E U R I N T E R E T

D A N S L E D E P I S T A G E D E S C O N D U C T R I C E S -

- MATERIEL ET METHODES :

. Notre population :

51 femmes ont été examinées comprenant 8 conductrices sûres, 3 vraisemblables, 16 possibles A et 24 possibles B. Le récapitulatif des résultats des examens de notre série sont regroupés dans le tableau 17.

. L'appréciation des lésions :

Lors de monoinvestigations, le résultat est celui de l'examen effectué.

Lors de polyinvestigations, nous avons conservé nos trois classes de résultats nécessaires au conseil génétique. Mais il faut tenir compte, dans ce cas là, des résultats des divers examens pratiqués :

- . I ; résultat normal
- . II : résultat suspect
- . III : résultat positif : la consultante peut être considérée comme conductrice sûre.

<i>Classes de résultat</i>	<i>Degré de gravité</i>	<i>Appréciation des altérations en fonction des divers examens.</i>	
I	0	0	La consultante est tout à fait normale.
	1	*	La consultante est normale mais présence d'une *
II	2	**	La consultante présente des anomalies suspectes.
III	3	*/**/..	La consultante présente deux examens suspects ou
		ou ***	un examen positif ***
	4	***/**..	La consultante présente un état de D.M. modérée ou latente
		ou ***/**	
	5	****	La consultante présente un état de D.M. patent, plus
		ou ***/***/**	ou moins sévère.
		ou ***/***/***	
		ou ****...	

Ce tableau semble relativement simple, mais dans certains cas nous ne pouvons trancher. Nous allons prendre quatre exemples en considérant que nos quatre tests de dépistage ont été effectués :

	<i>Clinique</i>	<i>C.P.K.</i>	<i>E.M.G.</i>	<i>biopsie</i>
	0	*	*	*
ou	*	*	*	*
ou	*	**	0	0
ou	*	0	*	**

Qu'allons nous répondre aux femmes ayant de tels résultats ?

En tenant compte du contexte familial de D.M.D., du résultat des examens de leurs parentés maternelles, nous pensons, en accord avec le Pr.ROBERT, que dans le doute il est préférable de ne pas s'abstenir, et de considérer ces femmes comme conductrices jusqu'à preuve du contraire.

- RESULTATS ET DISCUSSION :

Les résultats sont regroupés dans les tableaux 17, 18, 19, 20 et 21.

I - Le tableau 17 :

Il rassemble les résultats de tous les examens et nous permet de constater l'existence de concordances entre certains examens (observations 3, 4, 8, 10, 11, 12, 14, 17, 27, 28, 29, 30, 35, 37, 38, 39, 47, 50).

II - Le tableau 18 :

Il permet l'analyse des résultats des monoinvestigations et des polyinvestigations.

A. Les monoinvestigations :

13 femmes (5S, 3V, 2pA, 3pB) ont été concernées dont 1 par l'examen clinique, 11 par le dosage de la C.P.K. et 1 pour l'histologie.

Seulement 4 (1S, 2V, 1pB), soit 31 %, ont eu un examen positif et toujours par le dosage de la C.P.K., ce qui témoigne de la valeur de cet examen mais également de la nécessité de l'association de divers examens.

B. Les polyinvestigations :

Sur les 38 femmes (3S, 14pA, 21pB) examinées selon ce protocole 22 (2S, 9pA, 11pB) ont eu un résultat positif, soit 58 %, ce qui améliore de 27 % la détection par rapport aux monoinvestigations (près du double).

- Tableau 17 : TABEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS DE NOTRE SERIE

n° de obs.	CLIN.	DOSAGE DE LA C.P.K.	E.M.G.	HISTO.	RESULTAT FINAL					
					MONOINVESTIGATIONS			POLYINVESTIGATIONS		
					Normal	Suspect	Positif	Normal	Suspect	Positif
1		0			S					
2		****	**							pB
3	**	****	**							pB
4	**	****	***	0						pB
5		**				S				
6		0			pA					
7	**	0	Neuro gène	*						pA
8	*****	0	*****	0						S
9	**	0	0						pA	
0	0	0	*					S		
1		0	0					pA		
2		0	0					pA		
3		0			S					
4	**	***	*							pA
5		0	** Myopathie vacuolaire							pA
6		0			pA					
7	**	0	***	0						pB
8	0				pB					
9	*	*****								pB
0	*	*						pB		
1	**	0	0						pB	
2		***					S			
3	0	*****	0	0						pA
4	**	0	0	0					pA	
5		**				V				

N° de l'obs.	CLIN.	DOSAGE DE LA C.P.K.	E.M.G.	HISTO.	RESULTAT FINAL					
					MONOINVESTIGATIONS			POLYINVESTIGATIONS		
					Normal	Suspect	Positif	Normal	Suspect	Positif
26		0			S					
27	*	0	***	***						pA
28	**	0	***	*						pA
29	**	0	**							pA
30		****..	****	*						pB
31	**	****	0							pB
32	*	****..	0							S
33		****	0							pA
34	0	0	0					pA		
35	0	*	***	**						pA
36		****..					V			
37	**	0	0	**						pB
38	**	***	**							pB
39	*	0	0	*				pB		
40	*	**	0	*****						pB
41	0	0	*	0				pB		
42	*	0						pB		
43	**	*							pB	
44	*	0						pB		
45	0	0	**	0					pB	
46		***					pB			
47		0	**	**						pB
48		0	0	**					pB	
49		***					V			
50	0	0	0	*				pB		
51				0	pB					

- Tableau 18 : ANALYSE DES RESULTATS DES

EXAMENS		NOMBRE TOTAL DE FEMMES EXAMINEES					NOMBRE DE FEMMES AVEC DES EXAMENS NORMAUX					
		S	V	pA	pB	TOTAL	S	V	pA	pB	TOTAL	%
MONO-INVESTIGATIONS	CLINIQUE				1	1				1	1	
	C.K.P.	5	3	2	1	11	3	0	2	0	5	45,5 %
	HISTOLOGIE				1	1				1	1	
	TOTAL	5	3	2	3	13	3	0	2	2	7	54 %
POLY-INVESTIGATIONS	CLINIQUE + C.P.K.				5	5				3	3	
	C.P.K. + E.M.G.			3	1	4			2		2	
	CLINIQUE + C.P.K. + E.M.G.	2	0	4	3	9	1	0	1	0	2	22 %
	C.P.K. + E.M.G. + HISTOLOGIE			1	3	4					0	
	CLINIQUE + C.P.K. + E.M.G. + HISTOLOGIE	1	0	6	9	16				3	3	19 %
	TOTAL	3	0	14	21	38	1	0	3	6	10	26 %

MONO ET DES POLY-INVESTIGATIONS

NOMBRE DE FEMMES AVEC DES EXAMENS SUSPECTS						NOMBRE DE FEMMES AVEC DES EXAMENS POSITIFS					
S	V	pA	pB	TOTAL	%	S	V	pA	pB	TOTAL	%
				0						0	
1	1	0	0	2	18 %	1	2	0	1	4	36,5 %
				0						0	
1	1	0	0	2	15 %	1	2	0	1	4	31 %
			1	1					1	1	
				0				1	1	2	
0	0	1	1	2	22 %	1	0	2	2	5	56 %
			1	1				1	2	3	
0	0	1	1	2	12 %	1	0	5	5	11	69 %
0	0	2	4	6	16 %	2	0	9	11	22	58 %

LES POURCENTAGES SONT PRIS EN COMPTE A PARTIR DE 9 FEMMES EXAMINEES.

L'étude analytique de l'association des examens montre que le taux de positivité de la détection est proportionnel au nombre d'examens associés :

Exemples :

- . Association clinique + C.P.K. + E.M.G. : 56 %
- . Association clinique + C.P.K. + E.M.G. + biopsie : 69 %.

Dans ce sens, nous remarquons que l'association des examens accroît le taux de confirmation de conductrices généalogiquement sûres, (2 sur 3 en polyinvestigations contre 1 sur 5 en monoinvestigations). Cette constatation nous semble cependant insuffisante comme prétexte à l'étude systématique de ce type de conductrices. Il nous paraît en effet inutile de faire subir à ces femmes des examens dont certains sont douloureux (E.M.G. et biopsie sous anesthésie locale) et qui sont bien souvent négatifs. L'examen clinique et le dosage de la C.P.K. nous semblent amplement suffisants, en attendant que d'autres examens simples fassent leurs preuves.

III - Le tableau 19 :

Il nous montre l'intérêt de l'association du maximum d'examens et de notre appréciation des lésions lors de polyinvestigations.

Sur les 38 femmes examinées en polyinvestigations, 10 (1S, 3pA, 6pB) ont eu un résultat normal, 6 (2pA, 4pB) un résultat suspect et 22 (2S, 9pA, 11pB) un résultat positif.

Sur les 6 femmes avec un examen suspect, 2 (1pA, 1pB) ont subi quatre examens, 2 (pB) trois examens et 2 (1pA, 1pB) deux examens. Donc, 4 de ces femmes auraient peut-être eu un examen positif si l'on avait continué le bilan, ce qui nous semble d'autant plus nécessaire qu'un examen suspect laisse planer un doute sur l'hétérozygotie.

Chez les 22 femmes ayant eu un résultat positif, nous constatons que le taux de positivité le plus important se trouve dans la colonne "un examen suspect et un positif", et surtout qu'il existe presque toujours un ou deux examens suspects dans les résultats positifs. Donc il faut se méfier des examens suspects.

IV - Le tableau 20 :

A. Avant de l'interpréter, il est nécessaire d'expliquer le pourquoi des deux lignes de nombres et des astérisques des rubriques "polyinvestigations et total" de l'application au dépistage. La première ligne recense le nombre de femmes réellement examinées et la deuxième le nombre de femmes prises en considération pour le calcul statistique (les nombres avec astérisques représentent les nombres rectifiés).

En effet, 51 femmes ont été examinées et 4 d'entre elles (obs. 7, 8, 10 et 15) ont été écartées des statistiques définitives car les résultats ne concordaient pas avec la pathogénie actuellement accordée à la D.M.D. Dans l'observation 7, l'E.M.G. est neurogène ; dans l'observation 8, l'examen clinique montre un tableau de D.M. sévère avec participation faciale, le dosage de la C.P.K. est normal, l'E.M.G. est myogène sous prostigmine et la biopsie est normale ; dans l'observation 10, il s'agit d'une

-Tableau 19 : INTERET DES POLY-INVESTIGATIONS EN FONCTION DE NOTRE TENTATIVE D'APPRECIATION

CONDUCTRICES	TOUS LES EXAMENS SONT NORMAUX	1 EXAMEN SUSPECT	2 EXAMENS SUSPECTS	RESULTAT POSITIF						TOTAL DES EXAMENS
				1 EXAMEN POSITIF	1 EX θ ET UN SUSPECT	1 EX θ ET 2 SUSPECTS	2 EXAMENS θ	2 EX θ ET 1 SUSPECT	TOTAL	
SURE	1	0	0	1	0	0	1	0	2	3
VRAISEMBLABLE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
POSSIBLE A	3	2	1	2	5	0	1	0	9	14
POSSIBLE B	6	4	3	1	2	3	1	1	11	21
TOTAL	10	6	4	4	7	3	3	1	22	48

EX = examen

θ = positif

- Tableau 20 : ETUDE SYNTHETIQUE DES

TYPE D'EXAMENS	NOMBRE DE FEMMES EXAMINEES					NOMBRE DE FEMMES AVEC DES EXAMENS NORMAUX					
	S	V	pA	pB	TOTAL	S	V	pA	pB	TOTAL	%
CLINIQUE	3	0	10	18	31	2	0	4	10	16	52 %
C.P.K.	8	3	16	22	49	5	0	13	13	31	63 %
E.M.G.	3	0	14	16	33	2	0	8	9	19	58 %
HISTO.	1	0	6	13	20	1	0	4	8	13	65 %
MONO INVESTI GATIONS	5	3	2	3	13	3	0	2	2	7	54 %
POLY INVESTI GATIONS	3 1*	0 0	14 12*	21 21	38 34*	1 0*	0 0	3 3	6 6	10 9*	26 % 26 %*
TOTAL	8 6*	3 3	16 14*	24 24	51 47*	4 3*	0 0	5 5	8 8	17 16*	33 %* 34 %*

POLY-INVESTIGATIONS et TOTAL : la première ligne correspond au nombre de femmes examinées, la seconde ligne correspond au nombre de femmes dont les résultats concordent avec les connaissances actuelles de la pathologie de la D.M.D. Les nombres avec * représentent les nombres rectifiés.

OBSERVATIONS DE NOTRE SERIE

NOMBRE DE FEMMES AVEC DES EXAMENS SUSPECTS							NOMBRE DE FEMMES AVEC DES EXAMENS POSITIFS						
S	V	pA	pB	TOTAL	%		S	V	pA	pB	TOTAL	%	
0	0	6	8	14	45 %		1	0	0	0	1	3 %	
1	1	0	1	3	6 %		2	2	3	8	15	31 %	
0	0	2	4	6	18 %		1	0	4	3	8	24 %	
0	0	0	4	4	20 %		0	0	2	1	3	15 %	
1	1	0	0	2	15 %		1	2	0	1	4	31 %	
0	0	2	4	6	16 %		2	0	9	11	22	58 %	
0	0	2	4	6	18 %*		1*	0	7*	11	19*	56 %*	
1	1	2	4	8	16 %		3	2	9	12	26	51 %	
1	1	2	4	8	17 %*		2*	2	7*	12	23*	49 %*	

S : conductrice sûre

V : conductrice vraisemblable

pA : conductrice possible de type A

pB : conductrice possible de type B

% : pourcentage

conductrice généalogiquement sûre, mais la biopsie musculaire de son fils a révélé une myopathie lipidique par déficit en carnitine ; dans l'observation 15, l'histologie est celle d'une glycogénose musculaire.

Donc, chez seulement 47 femmes (6S, 3V, 14pA et 24pB), les résultats sont statistiquement exploitables.

B. Dans la rubrique "étude par examen", nous constatons que le dosage de la C.P.K. reste le meilleur test de détection avec 31 %, précédant l'E.M.G. avec 24 %, l'histologie avec 15 % et l'examen clinique avec 3 % (correspond à une observation -obs.8- que nous avons éliminée par la suite). Ce pourcentage de 31 % de détection par la C.P.K. semble relativement faible, mais il faut noter que, sur les 15 femmes ayant des taux anormaux, 11 sont des conductrices possibles. Le dosage de la C.P.K. reste donc l'examen de base. Les 24 % de dépistage par l'E.M.G. montrent l'intérêt de ce test. Quant à l'histologie, nous constatons sa nécessité dans les cas douteux puisqu'elle a permis de reconnaître une glycogénose musculaire (obs.15), de confirmer un examen clinique suspect (obs.17), un E.M.G. suspect (obs.47) et un positif (obs.27), et deux dosages de C.P.K. suspects (obs.37 et 40).

C. Dans la rubrique "application au dépistage", les monoinvestigations (lorsqu'un seul type d'examen, habituellement le dosage de la C.P.K., a été effectué chez une conductrice) ont permis de détecter seulement 31 % de conductrices (1S, 2V, 4pB) alors qu'avec les polyinvestigations on arrive à 56 %*. L'amélioration est donc de 25 %, ce qui nous paraît valable. Entre les monoinvestigations et les polyinvestigations nous obtenons 49 %* de détection.

L'intérêt des polyinvestigations ressort des colonnes de résultats positifs. Il y a augmentation du taux de détection des conductrices possibles (OpA sur 2 et 1pB sur 3 en monoinvestigations et 7pA* sur 12* et 11pB sur 21 en polyinvestigations). De même, le nombre d'examens suspects passe de 15 à 18 %*.

D. Remarques :

1. Dans la rubrique "étude par examen", nous remarquons que le pourcentage d'examens suspects est inversement proportionnel à celui des examens positifs (excepté pour l'E.M.G.) alors que les examens normaux sont relativement stationnaires dans leurs pourcentages.

<i>Examens</i>	<i>Suspects</i>	<i>Positifs</i>
Clinique	45 %	3 %
C.P.K.	6 %	31 %
E.M.G.	18 %	24 %
Biopsie	35 %	10 %

2. Dans la rubrique "application au dépistage", il semble que le taux d'examens suspects varie un peu (de 15 à 20 %) et que, lors de polyinvestigations, le nombre d'examens positifs s'accroît aux dépens des examens normaux.

<i>Examens</i>	<i>Normaux</i>	<i>Suspects</i>	<i>Positifs</i>
Monoinvestigations	54 %	15 %	31 %
Polyinvestigations	26 %	18 %	56 %

V - Le tableau 21 :

Il regroupe quelques conclusions sur le dépistage des conductrices et la génétique de la D.M. chez quelques familles de notre série.

A. Les conductrices obligées :

Nous avons défini la conductrice obligée au chapitre I, dans le paragraphe "classification des conductrices". Dans cinq familles (dossiers 1812, 3710--3711, 4203, 4632, 5345), les recoupements, entre la généalogie et les résultats des examens de certaines conductrices, ont permis de découvrir sept hétérozygotes obligés sans les avoir inventorié. Nous confirmons ainsi la nécessité d'examiner le maximum de parentes maternelles de myopathes dans ces familles, de façon à rechercher l'hérédité liée au sexe et les conductrices obligées et à pouvoir en dégager une généalogie la plus précise possible

B. Les familles où plusieurs femmes ont été examinées :

On en retrouve 14, dont 9 avec des résultats anormaux chez plusieurs femmes (soit 64 %), 1 avec des résultats normaux chez toutes (dossier 1141) mais la biopsie d'un myopathe a montré une myopathie lipidique par déficit en carnitine, et 1 avec un examen suspect chez une femme et normal chez les trois autres (dossier 4683).

C. Les cas sporadiques de D.M.D. :

Dans 6 familles, la D.M.D. était considérée comme telle avant les examens de dépistage des conductrices (dossiers 1058, 1812, 4390, 4632, 4683, 4899). On ne peut se prononcer chez 2 et peut être 3 familles, alors que l'hérédité liée à l'X a été confirmée chez 3 et la mutation "de novo" chez 1 peut être.

D. Les familles où la nécessité autosomique se discutait :

Le cas s'est produit pour 4 familles (dossiers 1536, 2470, 3710, 5345). Dans deux familles, les examens de dépistage ont permis d'affirmer l'hérédité récessive liée à l'X. Dans une famille la biopsie a montré un aspect de glycogénose musculaire et pour la quatrième famille, les examens se sont révélés suspects chez les deux consultantes, évoquant plutôt une forme liée à l'X mais sans pouvoir l'affirmer.

E. Les familles chez qui les résultats ne concordent pas avec la pathogénie de la D.M.D. :

Il s'agit de 3 familles (dossiers 1112, 1141, 1536) dont nous avons déjà parlé, puisqu'elles regroupent les 4 observations que nous avons éliminées de nos statistiques finales (obs. 7, 8, 10, 15). Nous n'y reviendrons pas parce que nous avons discuté assez longuement de ces cas et des problèmes qu'ils posaient lors de l'étude.

- Tableau 21 : TABEAU REGROUPANT CERTAINESDES CONDUCTRICES ET LA GENETIQUEFAMILLES DE

N° du dossier	Nombre de femmes examinées	Nombre de femmes dépistées	Nombre de conductrices obligées	Familles à examens + chez plusieurs ♀	Familles à examens normaux chez plusieurs ♀	Familles chez qui les résultats ne concordent pas avec la pathogénie de la D.M.D.
1058	3	3	0	X		
1112	5	2	0	X		X
1141	3	0	0		X	X
1536	2	1	0			X
1812	5	2	1	X		
2470	2	0	0			
2689	4	3	0	X		
3228	2	2	0	X		
3582	2	2	0	X		
3710	3	2	1	X		
4203	2	2	3	X		
4390	1	0	0			
4632	1	1	1			
4683	4	0	0		1 examen suspect	
4899	1	0	0			
5345	4	3	1	X		
TOTAL			7	9	1 ou 2	3

+ = positif

♀ = femmes

CONCLUSIONS SUR LE DEPISTAGE

DE LA D.M. CHEZ QUELQUES

NOTRE SERIE

C A S S P O R A D I Q U E S				Familles ou l'hérédité récessive autosomique se discutait	
considéré comme tel avant examen	Après examen(s)			Avant les examens	Après les examens
	Forme liée à l'X	On ne peut se prononcer	Mutation "de novo"		
X	X				
				X	Glycogénose musculaire ?
X	X				
				X	Résultats suspects chez les 2 femmes
				X	D.M.D.
X		X			
X	X				
X		X $\longleftrightarrow$ sans doute			
X		X			
				X	D.M.D.
6	3	3 ou 2 $\longleftrightarrow$ 1 peut être		4	Au moins deux formes liées à l'X D.M.D.

X = signe servant à désigner une famille en cause

VI - Le risque d'être hétérozygote pour les conductrices possibles A et B :

Nous nous reportons seulement au résultat global (tableau 20) et non aux examens pris individuellement. Dans notre série, 7* conductrices possibles A ont été détectées sur 14* examinées (soit 50 %) contre 12 possibles B sur 24 (soit 50 %).

Nous n'observons donc pas de différence de risque pour notre série. Cependant il faut noter que notre population est statistiquement insuffisante.

- LES CONCLUSIONS DE CE CHAPITRE :

1. Avec notre tentative d'appréciation des lésions, nous avons constaté assez fréquemment des concordances entre examens.
2. Nous avons éliminé, de nos statistiques finales, quatre observations douteuses car ne correspondant pas à la classique pathogénie myogène de la D.M.D.
3. Si l'on considère les examens isolément, le dosage de la C.P.K. reste le meilleur test de dépistage avec 31 % de résultats positifs, précédant l'E.M.G. (24 %), la biopsie (15 %) et l'examen clinique (3 %).

4. Les monoinvestigations (lorsqu'un seul examen a été pratiqué) ont permis de détecter 31 % d'hétérozygotes, et les polyinvestigations 56 %, soit 25 % de mieux. Il est nécessaire d'effectuer le maximum d'examens et de se méfier d'un examen sur lequel on ne peut se prononcer (examen suspect). Il ne faut pas hésiter dans ce cas à poursuivre le bilan, ou à recommencer l'examen.

En dépistage de routine, l'association "examen clinique + dosage de la C.P.K. + E.M.G." nous semble suffisant. La biopsie doit être envisagée seulement lors de résultats normaux ou douteux des examens précédents.

Dans notre étude, les polyinvestigations augmentent le taux de détection des conductrices possibles, aux dépens des examens normaux en monoinvestigations. Elles permettent également de confirmer un examen suspect ou positif, ce qui est important car le diagnostic d'hétérozygotie nous semble devoir reposer sur un faisceau d'arguments, plutôt que sur un résultat positif isolé toujours discutable.

5. Dans cinq familles les résultats positifs obtenus chez plusieurs femmes par famille ont permis de découvrir sept autres hétérozygotes (conductrices obligées). Nous insistons sur la nécessité d'inventorier le maximum de femmes par famille où sévit la D.M.D. notamment lors de cas sporadiques.
6. Plusieurs femmes ont été examinées dans 14 familles, dont 9 avec des résultats positifs chez plusieurs femmes et 1 avec des résultats normaux chez toutes.

Dans 6 familles, la D.M.D. était sporadique. Après les examens de dépistage l'hérédité liée à l'X a été affirmée chez 3, alors qu'il semble qu'une seule résulte d'une "mutation de novo". Les travaux de ROSES et Al. confirment la rareté de cette "mutation de novo". Ainsi toute conductrice potentielle doit être considérée comme hétérozygote, tant que la preuve du contraire n'a pu être établie. Il nous semble cependant que chez une conductrice généologiquement sûre, il faut se limiter à l'examen clinique et au dosage de la C.P.K.

Dans 4 familles, la récessivité autosomique se discutait. Après les examens de dépistage, l'hérédité liée à l' X était envisagée chez 2 et peut être 3. Pour la quatrième famille, il s'agissait d'une "glycogénose musculaire".

7. Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de différence de risque d'être hétérozygote pour les conductrices possibles A et B, mais notre population était statistiquement insuffisante.

Chapitre XVIII :

- L E C O N S E I L G E N E T I Q U E T E L Q U E

N O U S L ' E N V I S A G E O N S A C T U E L L E M E N T -

Ce chapitre nous semble le plus important, car il est en réalité la principale motivation de notre étude.

Nous voici donc en consultation pour la première fois avec une mère ou une parente de myopathe(s). Quelle va être la conduite à tenir ? Nous procédons en trois étapes :

- . Le premier entretien avec le couple,
- . Le temps du diagnostic positif de D.M.D., c'est à dire l'étude des myopathes,
- . Le conseil génétique proprement dit.

I - LE PREMIER ENTRETIEN AVEC LE COUPLE :

- . Nous commencerons par un interrogatoire minutieux concernant la généalogie familiale, l'âge de début de la myopathie, les symptômes cliniques et l'éventuel âge de décès du ou des myopathes de la généalogie. Si celle-ci est incomplète, nous leur demanderons de s'informer auprès de leur famille, et de nous adresser ensuite les renseignements complémentaires.

- . Suivra un examen clinique soigneux de ce couple et de leurs accompagnants, surtout s'il s'agit de myopathes.

A partir de ces premiers renseignements, nous pourrons déjà donner quelques précisions sans être affirmatif sur la maladie, sa transmission et les risques qu'à la consultante d'être conductrice.

- . Nous terminerons l'entretien en expliquant au couple la nécessité d'un bilan complet du ou des myopathes (examen clinique, dosage de la C.P.K sérique, E.M.G. et biopsie) pour pouvoir affirmer la D.M.D. Nous conseillons aux consultants de faire effectuer, rapidement, un premier dosage de C.P.K. et nous déconseillons formellement toute grossesse avant le résultat des différents examens. Dans le cas d'une grossesse en cours, nous passons directement au conseil génétique, sans attendre les résultats de l'examen des myopathes.

Un rendez-vous ultérieur sera pris, lorsque nous aurons reçu ces résultats.

II - LE TEMPS DU DIAGNOSTIC POSITIF DE D.M.D. :

Le bilan des myopathes, avec biopsie, permet d'authentifier la D.M.D., ou une autre maladie (amyotrophie spinale infantile de Kugelberg et Welander, par exemple ou une forme autosomique récessive de D.M. simulant la D.M.D.).

III - LE CONSEIL GENETIQUE PROPREMENT DIT :

Nous avons pu affirmer, ou presque, la D.M.D. (l'existence d'une forme autosomique récessive, ne peut parfois jamais être exclue formellement).

Le couple revient en consultation. Nous expliquons le risque qu'à la femme d'être conductrice de la maladie et nous proposons les moyens actuellement à notre disposition pour détecter l'anomalie, à savoir : l'examen clinique, le dosage de la C.P.K. sérique, l'E.M.G. et la biopsie en cas de négativité ou de doute pour les autres examens. Nous spécifions que, même en cas d'examens totalement négatifs, nous ne pouvons leur affirmer à 100 % la non conduction (il persisterait 10 % de risque, soit 5 % d'avoir un myopathe).

Nous expliquons également quels sont les moyens permettant de réduire le risque d'avoir un enfant myopathe, si l'état de conductrice sûre est confirmé : la contraception, la stérilisation tubaire, l'amniocentèse avec étude du sexe chromosomique et interruption volontaire de grossesse (I.V.G.) s'il s'agit d'un foetus mâle.

Enfin, nous leur montrons l'importance et la nécessité de l'examen du maximum de parentes du ou des myopathes, de cette famille, et éventuellement de parents, pour éliminer une forme autosomique récessive.

Pour la consultante deux cas peuvent se présenter :

- . elle ne désire pas ou plus d'enfants,
- . elle désire un ou d'autres enfants.

Pour simplifier le problème, nous considérons ensemble les femmes qui ont ou non des enfants myopathes.

1. Elle ne désire pas ou plus d'enfants :

. Elle a moins de 40 ans :

- Son refus de grossesse peut être momentané : il faut ménager l'avenir, car elle peut désirer une fille. Nous lui proposons alors une contraception dont elle choisira elle même les modalités ou une amniocentèse avec I.V.G. en cas de refus de la contraception.
- Elle peut être enceinte au moment des examens. Nous lui proposons alors l'I.V.G. systématique ou, après recherche du sexe chromosomique si cette grossesse est acceptée.

. Elle a plus de 40 ans :

Nous lui proposons la contraception, la stérilisation tubaire ou l'I.V.G. systématique, si elle les refuse les autres moyens.

2. Elle désire des enfants :

. Elle est enceinte :

Que l'état de conductrice soit affirmé ou non, nous ne pouvons qu'envisager une I.V.G. sélective du foetus mâle. Un dosage de la C.P.K. n'est cependant pas inutile.

. Si elle n'est pas enceinte :

Chez une conductrice confirmée, nous proposons une contraception jusqu'à ce que le couple désire avoir un enfant. A ce moment là, nous envisagerons une I.V.G. sélective du fœtus mâle.

Chez une conductrice potentielle, nous agissons de même en conseillant une grossesse seulement après les résultats des tests d'hétérozygotie.

Chapitre XIX :

- L E C O N S E I L G E N E T I Q U E D A N S

L ' A V E N I R -

Le problème actuel est de réduire le plus possible l'incidence de la D.M.D. dans la population générale. Nous pouvons agir à trois niveaux :

- . chez la conductrice,
- . à la période périnatale,
- . au cours de la grossesse in utéro.

I - CHEZ LES CONDUCTRICES :

Trois tests nous paraissent intéressants et ne demandent qu'à faire leurs preuves :

1. Le dosage de la pyruvate kinase sérique,
2. L'électrophorèse de l'hémopexine,
3. L'examen en microscopie photonique ou au microscope à balayage, des déformations de la membrane des hématies.

Ils ont été détaillés dans l'étude de la littérature. Leur association au dosage de la C.P.K. ne peut être que bénéfique, d'autant que ces quatre examens ne demandent finalement qu'un seul prélèvement sanguin.

II - A LA PERIODE PERINATALE :

Nous avons vu l'intérêt du screening de la C.P.K. à cette période. Il permet déjà de détecter très précocement la D.M. Le dépistage des hétérozygotes de la D.M.D. se fera donc plus rapidement et évitera la naissance d'autres myopathes dans ces familles.

III - AU COURS DE LA GROSSESSE IN UTERO :

A. Les examens sur sang placentaire :

1. Le dosage de la C.P.K. :

MAHONEY et Al. (1977) ont dosé, avec succès, la C.P.K. du sang placentaire chez deux femmes à risque d'être hétérozygote pour la D.M.D., ce qui a permis l'I.V.G. d'un fœtus mâle qui a révélé des signes histologiques de D.M. infraclinique et la naissance d'un garçon normale.

2. L'examen en microscopie photonique ou en microscopie électronique à balayage de la déformation de la membrane des hématies.

Ces deux tests pourraient être efficacement associés et leur positivité permettra une I.V.G. des foetus mâles dystrophiques musculaires.

B. La culture de fibroblastes amniotiques :

WYATT et COX (1977) ont examiné en ultrastructure les fibroblastes en culture de sujets atteints de D.M.D. Ils ont observé, sur chaque tranche de section, 5 à 6 inclusions intra-cellulaires de 0,5 à 2 microns de diamètre entourées d'une membrane. Elles n'auraient pas été retrouvées chez les sujets normaux. Leur spécificité et leur caractère pathologique restent à démontrer.

En cas de spécificité, nous pourrions envisager cet examen lors d'amniocentèse pour recherche du sexe chromosomique. Son résultat permettrait une I.V.G. sélective de foetus mâles dystrophiques.

Toutefois, il se pose un problème majeur, qui est celui de la date de l'I.V.G. En effet, une amniocentèse est vraiment efficace aux alentours de la seizième semaine de grossesse et il faut environ un mois pour que la culture de fibroblastes soit utilisable. De plus, la technique histologique et la lecture des grilles d'ultrastructure demandent un certain temps. L'I.V.G. ne pourrait avoir lieu au mieux que vers vingt à vingt-deux semaines de grossesse ce qui présente trop de risques pour la mère.

- EN CONCLUSION :

- . Divers tests nous sont proposés pour améliorer le conseil génétique dans l'avenir et permettre une réduction de l'incidence de la D.M.D. dans la population générale. Certains demandent à être confirmés dans leur valeur comme test de dépistage, ou dans leur spécificité, d'autres font déjà leurs preuves (cas du screening de la C.P.K. à la période périnatale).
- . Nous ajouterons que la méthode Bayésienne de calcul de probabilité, pour chaque examen effectué chez une conductrice potentielle pourrait se révéler bénéfique dans les cas douteux. Il reste à trouver la formule adéquate pour chaque examen et la formule globale lors de poly-investigations, ce qui permettrait de juger du pourcentage de risque qu'une femme a d'être hétérozygote en fonctions des résultats des examens de dépistage.

- C O N C L U S I O N S -

- I - Le conseil génétique, chez les conductrices de dystrophie musculaire de Duchenne (D.M.D.), se doit de rester simple.

Nous avons associé ainsi trois examens de base lorsque cela a été possible (la clinique, le dosage de la C.P.K. * sérique, et l'E.M.G.) à l'histologie (morphologie et histoenzymologie), lorsque les résultats de ces examens de base étaient négatifs ou douteux. La C.P.K. sérique reste le test de dépistage de premier plan, l'E.M.G. venant ensuite.

- II - Nous pensons apporter la preuve que les modifications histoenzymologiques, beaucoup plus que la microscopie électronique, sont susceptibles d'aider au dépistage des conductrices ; en effet, les aspects ultrastructuraux rencontrés chez ces femmes sont non spécifiques, et se rapprochent de ceux observés, par nous, chez des mères d'enfants atteints d'autres myopathies.

La théorie de la lyonisation de l'X semble l'explication la plus rationnelle des discordances et de certains aspects histologiques observés par nous et d'autres auteurs.

Entreprendre des examens chez le plus grand nombre possible de femmes, dans les familles de myopathes, améliore considérablement le dépistage des hétérozygotes.

- III - Les perspectives d'avenir suivantes se dégagent :

1. Peut-être faudra-t-il associer en détection de routine aux examens de base les trois examens suivants, lorsqu'ils auront fait leurs preuves : le dosage de la pyruvate kinase sérique, l'électrophorèse de l'hémopexine, et l'étude microscopique des déformations de la membrane des hématies.
2. Le "screening" des C.P.K. au deuxième jour de la vie a été entrepris dans les hôpitaux de Lyon. Il permet une détection très précoce de la myopathie et par voie de conséquence des conductrices.

* créatine-phospho-kinase

- IV - L'interruption volontaire de grossesse des foetus mâles peut être l'aboutissant du conseil génétique.

Pour éviter d'éliminer 50 % de garçons sains, nous proposons d'associer à la recherche du sexe chromosomique, la culture de fibroblastes amniotiques, suivie de leur examen ultrastructural. Mais la technique et la fiabilité du test en restent les problèmes non résolus.

Le Président de la thèse :

Pr. J. FEROLDI

Le Directeur de l'U.E.R.

ALEXIS-CARREL

Pr. R. MORNEX

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 14 Décembre 1977

Le Président de l'Université Claude Bernard : Pr. D. GERMAIN

- B I B L I O G R A P H I E -

- ABDEL-HAMID T. - MOSTAFA M. - MONEIM S.A. - AREF S.
Histochemical studies in Duchenne muscular dystrophy.
Abstr. of 11th World Cong. of Neurology, Intern. Cong. Ser.
Exc. Med. 1977, 427, 230
- ADAMS R.D.
Muscular Dystrophies.
In : Diseases of Muscle, by ADAMS R.D., 3rd Edition, 1975, 262-315
- ADAMS R.D. - COERS C. - WALTON J.N.
Report of sub committee on the quantitation of muscle biopsy findings.
J. Neurol. Sci. 1968, 6, 179-188
- AEBI U. - RICHTERICH R. - COLOMBO J. - ROSSI E.
Progressive muscular dystrophy. II- Biochemical identification of
the carrier state in the recessive sex-linked juvenile (Duchenne)
type by serum creatine phosphokinase.
Enzym.Biol.Clin. 1961-1962, 1, 61-74
- AFIFI A.K. - BERGMAN R.A. - ZELLWEGER H.
A possible role for electron microscopy in detection of carriers of
Duchenne type muscular dystrophy.
J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1973, 36, 4, 643-650
- ALBERTS M.C. - FREDERICK J. - SAMAHA F.J.
Serum pyruvate kinase in muscle disease and carrier states.
Neurology, 1974, 24, 5, 462-464
- ANDREWS H.L.
In clinical uses of whole-body counting.
Internat. Atomic Energy Agency Vienna, 1966, 185
- ASCHMORE C.R. - DOERR L. - SOMES Jr R.G.
Microcirculation : Loss of an enzyme activity in chickens with
hereditary muscular dystrophy.
Science 1968, 160, 319-320

ASKANAS W.

Immunoelectrophoretic investigations of the serum of carrier's of Duchenne's progressive muscular dystrophy.
Life Sci. 1966, 5, 19, 1775-1780

ASKANAS W.

Immunoelectrophoretic investigations of blood serum proteines in muscular diseases.
J. Neurol. Neurosurg. Psy. 1967, 30, 43-46

BAKER W.de C. - MORGAN G. - STARK A.

Central nuclear counts in the detection of carriers of the Duchenne type of muscular dystrophy.
Presented at the 2nd International Congress in Muscle Diseases
1971, 295, 648-652

BALOH R. - CANCELLA P.A.

An appraisal of histochemical fiber types in Duchenne muscular dystrophy.
Neurology 1972, 22, 12, 1243-1252

BARR M.L. - BERTRAM E.G.

A morphological distinction between neurones of the mâle and female and the behaviour of the nucleolar satellites during accelerated nucleoprotein synthesis.
Nature 1949, 163, 4148, 676-677

BARTHELMAI W. - DIKBAS G. - WULLNER S.

Kreatin-phospho-kinase Aktivität im serum bei konduktorinnen der progressiven Muskel dystrophie vom typ Duchenne.
Humangenetik Dtsch., 1969, 8, 2, 115-133

BARWICK D.D.

Investigations of the carrier state in the Duchenne type muscular dystrophy.
Proc. 2nd Symp. Research. in Musc. Dystrophy.
Pitman-London, 1963, 10-19

BAYES T.

An essay towards solving a problem in the doctrine of chance.
Philosophal transactions of the Royal Society 1763, 53, 370

BECKER P.E.

Neue Ergebnisse der Genetik der Muskel dystrophien.
Acta Genet. Med. Gemellolog. 1957, 7, 303-310

BECKER P.E.

Two new families of benign sex-linked recessive muscular dystrophy.
Rev. Canad. biol. 1962, 21, 551-566

- BECKER P.E. - KEINER F.
Eine neue X-chromosomale Muskeldystrophie.
Arch. Psych. Nervenkr. 1955, 193, 427
- BECKMANN R. - JERUSALEM J.
Male carriers of Duchenne type muscular dystrophy.
Lancet 1966, 7473, 2, 1138-1139
- BECKMANN R. - KLOKE W.D. - FREUND-MÖLBERT E.R.G.
Ultrastructural findings "in carriers" of Duchenne muscular dystrophy.
Proc. Int. Cong. Ser. on Muscle Diseases. Milan 1969, Exc. Med. 439-444
- BELAISCH J.
La ponction amniotique. Examens notamment chromosomiques qui en résultent.
Conc. Méd. 1972, 94, 1, 67-85
- BELL C.G. - CONEN P.E.
Histopathological changes in Duchenne Muscular Dystrophy.
J. of Neurol. Sci. 1968, 7, 529-544
- BELLOCCI F. - CARBONIN P.U. - ZECCHI P. - LOPERFIDO F. - RUFFIA S.
Anomalie elettrocardiografiche e vettocardiografiche nella distrofia
muscolare progressiva tipo Duchenne.
Acta. Med. Rom. 1972, 10, 41
- BEN HAMIDA M. - MARAKCHI D.
Genetic study of 53 families with progressive muscular dystrophy (PMD)
in Tunisia.
Abstr. of the 11th World Cong of Neurology, Intern. Cong. Ser., Exc.
Med. 1977, 427, 227
- BENKO J. - CAJKOVA E. - ZEMANIK J. - FERAK V.
Assessment of creatine phosphokinase test and EMG in detection of
carriers of Duchenne muscular dystrophy.
IInd Prague int. Symp. Child. Neurol. Prague 1970-1971, 231-235
- BESSIS M.
Red cell shapes : An illustrated classification and its rationale.
Nouvelle Revue Française d'Hématologie 1972, 12, 6, 721-746
- BESSIS M.
Red cell shapes : An illustrated classification and its rationale.
In : Red Cell Shape : By BESSIS M. WEED R.E. LEBLOND P.F.
(Eds : Springer. Verlag, New-York) 1973, 1-25
- BLACK J.J. - BHATT G.P. - DE JESUS B.V. et Coll.
Diagnostic accuracy of clinical data, quantitative electromyography
and histochemistry in neuromuscular diseases.
J. Neurol. Sci. 1974, 21, 59-70

BLAHD W.H. - CASSEN B. - LEDERER M.

Body potassium content in patients with muscular dystrophy.
Ann. N. Y. Acad. Sc. 1963, 110, 282-290

BLAHD W.H. - CASSEN B. - LEDERER M.

Decreased body potassium in non dystrophic relatives of patients with muscular dystrophy: a biochemical trait.
New. Engl. J. Med. 1964, 270, 197-198

BLAHD W.H. - LEDERER M. - CASSEN B.

The significance of decreased body potassium concentration in patients with muscular dystrophy and non dystrophic relatives.
New. Engl. J. Med. 1967, 276, 1349-1352

BLUM D. - BRAUMANN J.

Serum enzymes in the neonatal period. Diagnostic aid in muscle pathology.
Biol. Of the neonate, 1975, 26, 1-2, 53-57

BLYTH H. - HUGHES B.P.

Pregnancy and serum CPK levels in potential carriers of "severe" X-linked muscular dystrophy.
Lancet 1971, 1, 855-856

BLYTH H. - PUGH R.J.

Muscular dystrophy in childhood. The genetic aspect. A field study in the Leeds region of clinical types and their inheritance.
Ann. Hum. Genet. 1959, 23, 127-163

BODENSTEINER J.B. - ZELLWEGER H.

Utilization of capillary blood for serum enzyme analysis.
Helvetica Paediatrica Acta 1970, 25, 397-401

BODENSTEINER J. - ZELLWEGER H.

Creatine phospho kinase in normal neonates and young infants.
J. of Lab. Clin. Med. 1971, 77, 853-858

BORGSTEDT A. - FORBES G.B. - REINA J.C.

Total body potassium and lean body mass in patients with Duchenne dystrophy and their females relatives.
Neuropädiatrie 1970, 1, 4, 447-451

BOSMAN H.B. - GERSTEN D.M. - GRIGGS R.C. - HOWLAND J.L. - HUDECKI M.S. - KATYARE S. - Mc LAUGHLIN J.

Erythrocyte surface membrane alterations. Findings in human and animal muscular dystrophy.
Arch. Neurol. 1976, 33, 2, 135-138

BOURNE G.H. et Al.

The structure and function of muscle.

2nd Edition, 1973, vol.IV, 289-431, Ed. Academic Press. New-York and London

BOXLER K. - JERUSALEM F.

Hyperreactive (hyaline, opaque) muscle fibers in Duchenne dystrophy.

Abstr. of the 11th World Cong of Neurology, Intern. Cong. Ser. Exc.

Med. 1977, 427, 229

BRADLEY W.G. - GARDNER-MEDWIN D. - HAGGITH J. - WALTON J.N. - HESP A.

Duchenne muscular dystrophy. Use of Rubidium chloride Rb 86 in the detection of carriers of the gene.

Arch. Neurol. 1971, 25, 3, 193-197

BRADLEY W.G. - HUDGSON P. - LARSON P.F. - PAPAPETROPOULOS T.A. - JENKISON M.

Strutural changes in the early stages of Duchenne muscular dystrophy.

J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1972, 35, 4, 451-455

BRADLEY W.G. - O'BRIEN M.D. - WALDER D.N. & Coll.

Failure to confirm a vascular cause of muscular dystrophy.

Arch. Neurol. 1975, 32, 466-473

BRODY I.A.

Effect of denervation on the lactate deshydrogenase isoenzymes of skeletal muscle.

Nature 1965, 205, 196

BRODY I.A. - HATCHER M.A.

Origin of increased serum creatin-phospho-kinase in tetanus. An isoenzyme analysis.

Arch. Neurol. 1967, 16, 89-93

BRUGSCH J. - BROCKMANN-ROHNE K. - FROMM H.

Über Fermentveränderungen im Blute bei progressiver Muskeldystrophie.

Z. Ges. inn. 1960, 15, 891-899

BUCHTAL F.

An introduction to electromyography.

Glyndal. Copenhagen 1957

BUCHTAL F. - ROSENFALCK P.

Electrophysiological aspects of myopathy with particular reference to progressive muscular dystrophy.

In : G.H. BOURNE and M. NELLY GOLARZ (eds). Muscular Dystrophy in Man and Animals, chap.6, pp194-239, KARGER Basle 1963.

BUSING C.M. - HEYCK H. - LAUDAHN G.

Die Erfassung von Konduktorinnen der progressiven Muskel dystrophie
Typ Duchenne mittels Diskriminanalyse Verschiedener serumenzymaktivitäten.
Klin. Wschr. Dtsch. 1969, 47, 20, 1099-1103

CARRIER H. - ROBERT J.M. - RICHARD J.

Etude histoenzymologique et ultrastructurale du muscle squelettique des
conductrices présumées de la myopathie de Duchenne.

Vème journées du Club Européen de Conseil Génétique, CAMOGLI le 1.X.1977

CARUSO G. - BUCHTAL F.

Refractory period of muscle and electromyographic findings in relatives
of patients with muscular dystrophy.

Brain 1965, 88, 29-50

CAZZATO G.

Considérations about a possible role played by connective tissue
prolifération and vascular disturbances in the pathogenesis of
progressive muscular dystrophy.

Europ. Neurol. 1968, 1/3, 158-179

CHUNG C.S. - MORTON N.E.

Discrimination of genetic entities in muscular dystrophy.

Amer. J. Hum. Genet. 1959, 11, 339-359

CHUNG C.S. - MORTON N.E.

Genetics of muscular disorders.

2nd Conf. Intern. of Human Gen. Rome 1961, Excerpta Med. 94

CHUNG C.S. - MORTON N.E. - PETERS H.A.

Serum enzymes and genetic carriers in muscular dystrophy.

Amer. J. Human. Genet. 1960, 12, 52-66

CLAYTON B.E. - WILSON K.M. - CARTER C.O.

Aldolase activity in the plasma or serum of normal children and
families with muscular dystrophy.

Arch. Dis. Child. 1963, 38, 208-214

COLSTON J.R. - FEARNLEY M.E.

Preliminary experience with an experimental action potential
analyser in clinical electromyography.

Ann. Phys. Med. 1967, 9, 127-138

CONEN L. - MORGAN J.

Diethylstilbestrol effects on serum enzymes and isoenzymes in
muscular dystrophy.

Arch. Neurol. 1976, 33, 7, 480-484

CONRAD J.T. - GLASER G.H.

Spontaneous activity at myoneural junction in dystrophic muscle.
Arch. Neurol. 1964, 11, 310-316

CULLEN M.J. - FULLTHORPE J.J.

Stages in Fibre Breakdown in Duchenne Muscular Dystrophy.
An Electron Microscopic Study.
J. Neurol. Sci. 1975, 24, 179-200

CZYBA J.C. - DUBOIS P. - GIROD Ch. (sous la direction de J.M. LEGAY)
Eléments de biologie humaine (embryologie et histologie).
Ed. Flammarion 1975

DANIELI G.A. - ANGELINI C.

Duchenne carrier detection.
Lancet 1976, 2, 7976, 90

DAVEY M.R. - WOOLF A.L.

The electromyographic detection of carriers of muscular dystrophy.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1964, 17, 705

DAVEY M.R. - WOOLF A.L.

An electromyographic study of carriers of muscular dystrophy.
Proc. 6th Int. Cong. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1965, 653-658

DAVIDENKOW S. - KRYSCHOWA N.

Untersuchungen angeblich gesunder Verwandter von Muskel dystrophikern.
Z. Neurol. Psychiat. 1930, 125, 31-45

DELLA MONICA C.

Thèse de Doctorat de Pharmacie, Lyon (à paraître 1978).

DEMANY M.A. - ZIMMERMAN H.A.

Progressive muscular dystrophy. Hemodynamic, angiocardigraphic and
pathologic study of patients with myocardial involvement.
Circulation 1969, 40, 377-384

DEMOS J.

Contribution à l'étude de la myopathie humaine.
Thèse 1957

DEMOS J.

Un nouveau problème posé par la myopathie humaine : les troubles des
temps de circulation et leur liaison avec l'activité enzymatique
sérique.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 1961a, 16-17, 636-646

DEMOS J.

Mesure du temps de circulation chez 79 myopathes. Etude statistique des résultats. Rôle du degré de l'atteinte musculaire clinique, du mode évolutif de la maladie, du sexe du malade, des saisons.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. 1961b, 6, 876-887

DEMOS J.

La détection des porteuses saines du trait myopathique dans la myopathie de Duchenne.
Annals Genet. 1969, 191-201

DEMOS J. - DREYFUS J.C. - SCHAPIRA G.

Approche d'un test objectif d'hétérozygotie au cours de la myopathie humaine. Etude des mères transmettrices de la maladie.
Vie Méd. Special Issue Juin 1961

DEMOS J. - TREUMANN F. - SCHROEDER W. - LAQUECHE A. - FOURQUET D.

Traitement de la myopathie de Duchenne de Boulogne. Résultats obtenus dans un centre spécialisé.
Arch. Franç. Pédiat. 1968, 25, 163-179

DORAN G.D. - WILKINSON J.H.

Serum creatine kinase and adenylate kinase in thyroïd disease.
Clin. Chim. Acta. 1971, 35, 115-119

DRACHMANN D.B. - MURPHY S.R. - NIGAM M.P. - HILLS J.R.

"Myopathic" changes in chronically denervated muscle.
Arch. Neurol. 1967, 16, 14-24

DREIFUSS F.E. - HOGAN G.R.

Survival in X-chromosomal muscular dystrophy.
Neurology 1961, 11, 734-737

DREYFUS J.C. - DEMOS J. - SCHAPIRA F. - SCHAPIRA G.

Muscle lactate in myopathy : apparent persistence of fetal type.
C.R. Acad. Sci. 1962, 254, 4384-4386

DREYFUS J.C. - SCHAPIRA F. - DEMOS J. - ROSA R. - SCHAPIRA G.

The value of serum enzymes determination in the identification of dystrophic carriers.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1966, 138, 304-314

DREYFUS J.C. - SCHAPIRA G. - SCHAPIRA F.

Serum enzymes in the physiopathology of muscle.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1958, 75, 235-249

DREYFUS J.C. - SCHAPIRA G. - SCHAPIRA F. - DEMOS J.

Nature of the carrier state in progressive muscular dystrophy.
In : Proc. Int. Cong. on Muscle Disease, Milan 1969, Exc.Med. 1970, 417-423

DUBOWITZ V.

Progressive muscular dystrophy of the Duchenne type in females and its mode of inheritance.

Brain 1960, 83, 432-439

DUBOWITZ V.

Myopathic changes in a muscular dystrophy carrier.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1963,a, 26, 322-325

DUBOWITZ V.

Myopathic changes in muscular dystrophy carriers.

Proc. Roy. Soc. Med. 1963b, 56, 810-812

DUBOWITZ V.

Chemical and structural changes in muscle ; the importance of the nervous system.

In : "Some Inherited Disorders of Brain and Muscle". Edit. J.D.Allan and D.N.Raine Livingstone, Edinburg 1969.

DUBOWITZ V.

Histochemical Aspects of Muscle Disease.

In : Disorders of Voluntary Muscle. By J.N. Walton, 3 rd Edition 1974, 310-359

DUBOWITZ V.

Screening for Duchenne muscular dystrophy.

Arch. Dis. Child. 1976, 51, 4, 249-251

DUBOWITZ V.

Application of new technique to the study of normal and diseased muscle.

Abstr. of the 11th World Cong. of Neurology, Intern. Cong. Ser. Exc. Med. 1977, 427, 77-78

DUBOWITZ V. - BROOKE M.H.

Muscle biopsy : a modern approach.

In : Major Problems in Neurology, Vol.2, 1973, Ed.Saunders Company.

DUCHENNE G.B.

De l'électrisation localisée et son application à la pathologie et à la thérapeutique.

Baillière et Fils : Edition 1 (1855) - Edition 2 (1861) - Edition 3 (1872)

DUCHENNE G.B.

Recherches sur la paralysie pseudohypertrophique ou paralysie myosclérosique.

Arch. Gén. Méd. 1868, 11, pages 5, 179, 305, 421, 552

DUKE M. - CROSBY D.J.

Clinical, hemodynamic, electrocardiographic and vectocardiographic observations in progressive muscular dystrophy of 34 years' duration. Amer. Heart. J. 1964, 67, 251-257

DURNIN R.E. - ZISKA J.H. - ZELLWEGER H.

Observations on the electrocardiogram in Duchenne's progressive muscular dystrophy.

Helv. Paediat. Acta. 1971, 26, 331-339

EBASHI S. - TOYOKURA Y. - MOMOI N. - SUGITA H.

High creatine-phosphokinase activity of sera with progressive muscular dystrophy.

J.Biochem. 1959, 46, 103-104

EMERY A.E.H.

Clinical manifestations in two carriers of Duchenne muscular dystrophy.

Lancet 1963, 1, 1126-1128

EMERY A.E.H.

The carrier in X-linked Muscular Dystrophy.

Thèse Baltimore, John Hopkins University 1964(a)

EMERY A.E.H.

Electrophoretic pattern of lactic deshydrogenase in carriers and patients with Duchenne muscular dystrophy.

Nature 1964b, 201, 1044-1045

EMERY A.E.H.

Carrier detection in sex-linked muscular dystrophy.

J. Genet. Hum. 1965a, 14, 4, 318-326

EMERY A.E.H.

Muscle histology in carriers of Duchenne muscular dystrophy.

J. Med. Genet. 1965b, 2, 1-7

EMERY A.E.H.

The use of serum creatine-kinase for detecting carriers of Duchenne muscular dystrophy.

In : Milhorat A.T. Ed. Exploratory concepts in Muscular Dystrophy and Related Disorders (Proc. of the International Conference convened by the muscular Dystrophy Association of America N.Y.Harriman, October 1966. Excerpta Med. Intern. Cong. Series n.147, pp. 90-97

EMERY A.E.H.

Abnormalities of the electrocardiogram in female carriers of Duchenne muscular dystrophy.

Brit. Med. J. 1969a, 5654, 418-420

EMERY A.E.H.

Genetic counselling in X-linked muscular dystrophy.
J. of Neurol. Sci. 1969b, 8, 3, 579-587

EMERY A.E.H.

Abnormalities of the electrocardiogram in hereditary myopathies.
J. Med. Genet. 1972, 9, 8-12

EMERY A.E.H.

Muscle histology and creatine-kinase levels in the foetus in
Duchenne muscular dystrophy.
Nature 1977, 266, 5601, 472-473

EMERY A.E.H. - DREIFUSS F.E.

Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy.
J. Neurol. Neurosurg. Psy. 1966, 29, 338-342

EMERY A.E.H. - HOLLOWAY Susan

Use of Normal Daughter's and Sister's Creatine Kinase Levels in
Estimating Heterozygosity in Duchenne Muscular Dystrophy.
Hum.Hered. 1977, 27, 118-126

EMERY A.E.H. - KING B.

Pregnancy and serum creatine kinase levels in potential carriers
of Duchenne X-linked muscular dystrophy.
Lancet 1971, 1, 1013

EMERY A.E.H. - LEE C.S.N.

Manifestations in carriers of X-linked muscular dystrophy.
Lancet 1964, 2, 1066

EMERY A.E.H. - MORTON R.

Genetic counselling in lethal X-linked disorders.
Acta Genet. 1968, 18, 534-542

EMERY A.E.H. - PASCASIO F.M.

The effects of pregnancy on the concentration of creatine kinase
in serum, skeletal muscle, and myometrium.
Am. J. Obst. Gynecol. 1965, 91, 18-22

EMERY A.E.H. - SCHELLING J.L.

Limb flow in patients and carriers of Duchenne muscular dystrophy.
Acta. Genet. 1965, 15, 337-344

EMERY A.E.H. - SPIKESMAN A.

Evidence against the existence of a subclinical form of X-linked
Duchenne muscular dystrophy.
J. Neurol. Sci. 1970, 10, 523-533

EMERY A.E.H. - TEASDALL R.D. - COOMES E.N.

Electromyographic studies in carriers of Duchenne muscular dystrophy.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1966, 118, 6, 439-443

EMERY A.E.H. - WALTON J.N.

The genetics of muscular dystrophy.

In : "Progress in Medical Genetics", vol.V, 1967, pages 116-145
Ed. A.G. Sfeinberg and A.G.Bearn, Grönn and Stratton, New-York

ENGEL W. - MELTZER H.

Histochemical abnormalities of skeletal Muscle in Patients with
acute psychoses.

Science 1970, 108, 273-276

ENGEL W.K.

Nouvelle hypothèse sur la pathogénie de la dystrophie musculaire
pseudohypertrophique de Duchenne.

Rev. Neurol. 1971, 124, 291-298

ERB W.H.

Dystrophia muscularis progressiva. Klinische und pathologischanatomische
Studien.

Deutsch. Z. Nervenheilk 1891, 1, 13, 173

EVANS J.H. - BAKER B.W.R.

Serum aldolase and the diagnosis of myopathy.

Brain 1957, 80, 557-570

FARDEAU M.

Ultrastructural lesions in progressive muscular dystrophies. A critical
study of their specificity.

Proc. Int. Cong. Ser. on Muscle Diseases. Milan 1969, Exc. Med. p.98-108

FERAUDI M. - HARM K. - SCHMIDT H.

Statistische Untersuchungen zur Frage der normal werte und der
physiologischen variabilität der serum-kreatin-phosphokinase.

Enzyme 1968, 9, 338-354

FERRIER P. - BAMATTER F. - KLEIN D.

Muscular dystrophy (Duchenne) in a girl with Turner's syndrome.

J. Genet. Hum. 1965, 2, 38-46

FISCHER E.R. - WISSINGER H.A. - GRENETH J.A. - DANOWSKI T.S.

Ultrastrutural changes in skeletal muscle of muscular dystrophy
carriers.

Arch. Pathol. 1972, 94, 5, 456-460

FISCHMAN D.A. - MELTZER H.Y. - POPPEI R.W.

The ultrastructure of human skeletal muscle : variations from archetypal morphology.

In Pearson C.M. : The Striated Muscle. Baltimore. The Williams and Wilkins Company, 1973, 58-76

FOLKERS K. - NAKAMURA R. - LITTARU G.P. - ZELLWEGER H. - BRUNKHORST J.B.
WILLIAMS C.W. - LANGSTON J.H.

Effect of coenzyme Q on serum levels of creatine phosphokinase in preclinical muscular dystrophy.

Proc. Natl. Acad. Sci. 1974, 71, 2098-2102

FORBES G.B.

Toward a new dimension in human growth (Borden Award Address.).

Pediatrics 1965, 36, 825-835

FOWLER W.M. et Coll.

Changes in serum enzymes levels after exercise in trained and untrained subjects.

J. Appl. Physiol. 1962, 17, 943-946

FOWLER E.M. - GARDNER G.W. - TAYLOR R.G. - SCAVARDA A. - BUSHEIKIN J.B.

Quantitative measurements in female siblings and mothers of boys with Duchenne dystrophy.

Arch. Phys. Med. 1969, 50, 301

FRASER F.C.

Taking the family history.

Amer. J. Med. 1963, 34, 585-593

FURUKAWA T. - PETER J.B.

Muscular dystrophy and other myopathies. Troponin activity of natural actomyosin from skeletal muscle.

Arch. Neurol. 1972, 26, 5, 385-390

GAILANI S. - DANOWSKI T.S. - FISHER D.S.

Muscular dystrophy. Catheterization studies indicating congestive heart failure.

Circulation 1958, 17, 583-588

GALLUP B. - DUBOWITZ V.

Failure of "Dystrophic" neurones to support Functional regeneration of Normal or Dystrophic Muscle in culture.

Nature 1973, 243, 287-289

GARBUS J. - HIGHMAN B. - ALTLAND P.D.

Serum enzymes and lactic deshydrogenase isoenzymes after exercise and training in rats.

Amer. J. Physiol. 1964, 207, 467-472

GARCIA del RIO C. - ALABA J.

Miopatía familiar.

Clin. y Labo. 1960, 69, 424-429

GARDNER-MEDWIN D.

Quantitative electromyography as a method of carrier detection in X-linked muscular dystrophy.

Proc. Int. Meeting on Electromyography World Fed. E.M.G.,

Clin. Neurophysiol. 1967, pp.36

GARDNER-MEDWIN D.

Studies of the carrier state in the Duchenne type of muscular dystrophy

II. Quantitative electromyography as a method of carrier detection.

J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1968a, 31, 2, 124-134

GARDNER-MEDWIN D.

Some problems encountered in the use of electromyography in carrier detection.

Proc. IV, Symp. on Research in Muscular Dystrophy

Pitman London, 1968b, 420-432

GARDNER-MEDWIN D.

Quantitative E.M.G., as a method of carrier detection in X-linked muscular dystrophy.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1968c, 25, 401

GARDNER-MEDWIN D.

The use of serum creatine kinase and electromyography for carrier detection.

In : Walton J.N, Canal H., Scarlato J., Muscle diseases (Proc. Intern. Cong. Milan 1969, Excerpta Med. 1970, 431-438).

GARDNER-MEDWIN D. - PENNINGTON R.J. - WALTON J.N.

The detection of carriers of X-linked muscular dystrophy genes. A review of some methods studied in Newcastle upon Tyne.

J. Neurol. Sci. 1971, 13, 4, 459-474

GERSTEN J.W. - CENKOVICH F.S. - JONES G.D.

Harmonic analysis of normal and abnormal electromyogram.

Am. J. Phys. Med. 1965, 44, 235-240

GERSTEN J.W. - STILLWELL D.M. - ROSE N.A.

Harmonic analysis in carriers of Duchenne muscular dystrophy.

Arch. Phys. Med. Rehabil. 1967, 48, 4, 164-169

GILBOA N. - SWANSON J.R.

Serum creatine-phosphokinase in normal newborns.

Arch. Dis. Child. 1976, 51, 283-285

GILGENKRANTZ S. - ALEXANDRE P. - BAUE G.

Chromosome X et répliation tardive. Essai d'interprétation à l'aide de cas pathologiques et des techniques cytogénétiques avec autoradiographie et B.U.D.R.

Lyon Médical 1975, 233, 3, 231-240

GILROY J. - CAHALAN J.L. - BERNAM R. - NEWMAN M.

Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy.

Circulation 1963, 27, 484-493

GLASER G.H. - SEASHORE M.R.

End-plate cholinesterase in dystrophic muscle.

Nature 1967, 214, 1351

GOMEZ M.R. - ENGEL A.G. - DEWALD G. - PETERSON H.A.

Failure of inactivation of Duchenne dystrophy X-chromosome in one of female identical twins.

Neurology 1977, 27, 537-541

GORDON P.

Aberration of catecholamine metabolism in muscular dystrophy.

Fed. Proc. 1962, 21, 345

GORDON P. - DOWBEN R.M.

Catecholamine distribution in mice.

Eur. J. Pharmacol. 1966, 210, 728-732

GOTO J. - PETERS H.A. - REESE H.H.

Creatine phosphokinase in neuromuscular disease. Patients and families.

Arch. Neurol. 1967, 16, 5, 529-535

GOWERS W.R.

Pseudohypertrophic muscular paralysis.

Edited by Churchill (London) 1879

GRIFFITHS P.D.

Serum levels of creatine phosphokinase.

J. Clin. Pathol. 1964, 17, 56-57

GRIFFITHS P.D.

Serum A.T.P. : creatine phospho transferase in skeletal muscular disorders with special reference to Duchenne muscular dystrophy.

Guy's Hosp. Rep. 1965, 114, 4, 401-420

GRIFFITHS P.D.

Serum levels of A.T.P. : Creatine phosphotransferase (creatine kinase). The normal range and effect of muscular activity.

Clin. Chim. Acta 1966, 13, 413-420

GRIFFITHS P.D.

The activity of ATP-phospho transférase (E.C.2.7.3.2.) in umbilical cord blood.

Clin. Chim. Acta. 1968, 20, 465-472

GROUCHY J. de

Contribution à l'étude de l'hérédité de la myopathie.

Thèse Paris 1953

GROUCHY J. de - LAMY M. - FREZAL J. - GARCIN R.

Etude d'un couple de jumeaux monozygotes dont un seul est atteint de myopathie (forme pseudo-hypertrophique).

Acta Genet. Med. Gemellolog. 1963, 12, 324-334

GUMMERSBACH H.

Zur Erbbiologie und Klinik der progressiven Muskeldystrophie.

Diss. Düsseldorf 1952

HALONEN P.I. - KONTINENN A.

Effect of physical exercise on some enzymes in the serum.

Nature 1962, 193, 942-944

HANSON J.W. - ZELLWEGER H. - AFIFI A.K. - Mc CORMICK W.F.

Fortuitous detection of a sporadic carrier of Duchenne's muscular dystrophy.

Humangenetik 1968, 6, 1, 34-39

HARANO Y. - ADAIR R. - VIGNOS P.J.Jr et Al.

Pyruvate Kinase isoenzymes in progressive muscular dystrophy, and in acute myocardial infarction.

Metabolism 1973, 22, 493-501

HARDY M.F. - GARDNER-MEDWIN D. - PENNINGTON R.J.T.

Serum pyruvate kinase in carriers of Duchenne muscular dystrophy.

J. Neurol. Sci. 1977, 32, 1, 137-139

HARRIMAN D.G.F.

Muscle.

In : Greenfield's Neuropathology 3rd Edition 1976, 849-902

Ed. : E. Arnold

HARRIMAN D.G.F.

A comparaison of the fine structure of moter end plates in Duchenne dystrophy and in human neurogenic diseases.

J. Neurol. Sci. 1976, 28, 2, 233-247

HATHAWAY P.W. - ENGEL W.K. - ZELLWEGER H.

Experimental myopathy after microarterial embolization. Comparison with childhood X-linked pseudohypertrophic Muscular Dystrophy.
Arch. Neurol. 1970, 22, 365-379

HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ P. - KOPEK J.

Zastosowanie analizy harmonicznych electromigrame de wykrywania nosicielstwa dystrofii.

Neurol. Neurosurg. Psychiatr. (Pol.) 1966, 16, 1235-1241

HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I. - PROT J. - NIEBROJ-DOBOSJ I. - EMERYK B. - ROMINSKA K. - RUBACH K. - KOPEK A. - KOPEK J.

Further studies concerning the detection of carriers ship in Duchenne type of dystrophy.

Europ. Neurol. 1971, 5, 3, 186-196

HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I. - PROT J. - NIEBROJ-DOBOSJ I. - EMERYK B. - WASOWICZ B. - SLUCKA C. - HETNARSKA L. - BENDARZEWSKA B. - PUCEK Z.

Investigation of healthy relatives of patients with Duchenne type dystrophy.

8th Intern. Cong. Neurol. 1965, Vienne, Vol.2, 635-639

HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I. - PROT J. - NIEBROJ-DOBOSJ I. - HETNARSKA I. - EMERYK B. - WASOWICZ B. - ASKANAS W. - SLUCKA C.

Studies of healthy relatives of patients with Duchenne muscular dystrophy.
J. Neurol. Sci. 1968, 7, 3, 465-480

HESS J.W. - Mc DONALD R.P. - NATHO G.J.W. et Coll.

Serum creatine phosphokinase. Evaluation of a commercial spectrophometric method.

Clin. Chem. 1967, 13, 994-1005

HETNARSKA L.

Wartosc oznaczania aktywnosci Kreatynofosfokinazy w surowicz krwi w wykrywaniu nosicielstwa postepujacej dystrofii miesniowej.

Neurol. Neurochir. Pol. 1967, 1, 5, 583-586

HIGHMAN B. - ALTLAND P.D.

Serum enzyme rise after hypoxia and effect of autonomic blockade.
Amer. J. Physiol. 1960, 199, 981

HILDITCH T.E. - SWEETIN J.C. - THOMSON W.H.S.

Rubidium and Duchenne carriers.

Lancet 1973, 7824, 323

HOWLAND J.L. - CHALLBERG M.D.

Altered respiration and proton permeability in liver mitochondria from genetically dystrophic mice.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 1973, 50, 574-580

- HUDGSON P. - GARDNER-MEWIN D. - PENNINGTON R.J.T. - WALTON J.N.
 Studies of carrier state in the Duchenne type of muscular dystrophy.
 I- Effect of exercise on serum creatine kinase activity.
 J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1967a, 30, 5, 416-419
- HUDGSON P. - MASTAGLIA F.L.
 Ultrastructural studies of Diseased Muscle.
 In : Disorders of Voluntary Muscle.
 By J.N.Walton, 3rd Edition, 1974, 361-416
- HUDGSON P. - PEARCE G.W. - WALTON J.N.
 Preclinical muscular dystrophy : Histopathological changes observed
 on muscle biopsy.
 Brain 1967b, 90, 565-576
- HUGHES D. - PATY D.W.
 Macrophage migration inhibition test applied to delayed hypersensitivity
 in man.
 Z. Immun. Forsch. 1972, 478
- HUGHES B.P.
 Serum enzymes in carriers of muscular dystrophy.
 Brit. Med. J. 1962a, 5310, 963-964
- HUGHES B.P.
 A method for the estimation of serum creatine kinase and its use in
 comparing creatine kinase and aldolase activity in normal and patho-
 logical sera.
 Clin. Chim. Acta 1962b, 7, 597-603
- HUGHES B.P.
 Serum enzymes study with special reference to the Duchenne type
 dystrophy.
 Proc. 2nd symp. on research in Muscular Dystrophy. Pitman London
 1963, p.167-179
- HUGHES R.C. - PARK D.C. - PARSONS M.E. - O'BRIEN M.D.
 Serum creatine kinase in the detection of carriers of the Duchenne
 dystrophy.
 J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1971, 34, 5, 527-530
- HURSE P.V. - KAKULAS B.A.
 Genetic counselling in neuromuscular diseases in western Australia.
 Proc. Austral. Ass. Neurol. 1974, 11, 144-153
- HURWITZ L.J. - Mc CORMICK D.
 Paper chromatographic survey of amino-acids in muscular dystrophy.
 Brit. Med. J. 1970, 5713, 29-30

HUTTON E.M. - THOMPSON M.W.

Carrier detection and genetic counselling in Duchenne muscular dystrophy : a follow-up study.

CMA J. 1976, 115, 749-752

IONASESCU V. - VUIA O. - LUCA N. - POPA N. - ANUTEI V. - ANUTEI E.

Biochemical and histopathological studies of the carrier state in Duchenne's muscular dystrophy.

Confinia Neurol. 1968, 30, 5-6, 289-300

IONASESCU V. - WHITE C. - ZELLWEGER H. - LEWIS R. - CONWAY T.W.

Muscle ribosomal protein synthesis in normal pregnancy : implication for carrier detection in Duchenne muscular dystrophy.

J. of Medical Genetics 1974, 11, 2, 114-116

IONASESCU V. - ZELLWEGER H. - BURMEISTER L.

Detection of carriers and genetic counselling in Duchenne muscular dystrophy by ribosomal protein synthesis.

Acta Neurol. Scand. 1976a, 54, 5, 442-452

IONASESCU V. - ZELLWEGER H. - CONWAY T.W.

A new approach for carrier detection in Duchenne muscular dystrophy.

Protein synthesis of muscle polyribosomes in vitro.

Neurology 1971, 21, 7, 703-709

IONASESCU V. - ZELLWEGER H. - CONWAY T.W. - SHIRK P.

Identification of carriers of Duchenne muscular dystrophy by muscle protein synthesis.

Neurology 1973a, 23, 497-502

IONASESCU V. - ZELLWEGER H. - Mc CORMICK W.F. - CONWAY T.W.

Comparison of ribosomal protein synthesis in Becker and Duchenne muscular dystrophy.

Neurology 1973b, 23, 3, 245-253

IONASESCU V. - ZELLWEGER H. - IONASESCU R. - LARA-BRAUD C. - CANCELLA P.A.

Protein synthesis in muscle cultures from patients with Duchenne Muscular dystrophy. Calcium and A 23187 ionophore dependent changes.

Acta Neurol. Scand. 1976b, 54, 3, 241-247

IONESCU V. - RADU H. - NICOLESCU P.

Identification of Duchenne Muscular Dystrophy carriers. Electron microscopical investigation of skeletal muscle.

Arch. Pathol. 1975, 99, 8, 436-441

JACOBS K.

Carrier detection in the Duchenne type muscular dystrophy : preliminary observations of the place of electromyography.

J.Neurol. Sci. 1968, 6, 347-356

JACKSON C.E. - CAREY J.M.

Progressive muscular dystrophy : autosomal recessive type
Pediatrics 1961, 28, 77-84

JALBERT P. - MOURIQUAND C. - BEAUDOING A. - JAILLARD M.

Myopathie progressive de type Duchenne et mosaïque XO/XX/XXX : considérations sur la genèse de la fibre musculaire striée.
Ann. Génét. 1966, 9, G, 104-108

JAMES T.N.

Observations on the cardiovascular involvement including the cardiac conduction system in progressive muscular dystrophy.
Amer. Heart. J. 1962, 63, 48-56

JASMIN G. - BOKDAWALA F.

Muscle transplantation and dystrophic hamsters.
Rev. Canad. Biol. 1970, 29, 197-201

JELLET L.B. - KENNEDY M.C. - GOLDBLATT E.

Duchenne pseudohypertrophic muscular dystrophy : a clinical and electromyographic study of patients and female carriers.
Aust. N.Z. J. Med. 1974, 4, 41-47

JENNEKENS F.G.I. - TOMLINSON B.E. - WALTON J.N.

Data on the distribution of fiber type in five human limbs muscles.
J. Neurol. Sci. 1971, 14, 245-257

JERUSALEM F. - ENGEL A.G. - GOMEZ M.R.

Morphometric study of the muscle microvasculature.
Brain 1974, 97, 115-122

JOHNSON M.A. - POLGAR J. - WEIGHTMAN D. - APPLETON D.

Data on the distribution of fiber types in thirty six human muscles. An autopsy study.
J. Neurol. Sci. 1973, 18, 111-129

JOHNSTON H.A.

Severe muscular dystrophy in girls.
J. Med. Genet. 1964, 1, 79-81

KAKULAS B.A. - KNIGHT J.O. - GUBBAY S.S. - MASTIGLIA F.L.

The detection of female carriers of pseudohypertrophic muscular dystrophy.
Proc. Aust. Ass. Neurol. 1968, 5, 545-551

KARPATI G.

Clinical and experimental studies related to Duchenne dystrophy.
Abstr. of the 11th World Cong. of neurology, Intern. Cong. Ser.,
Exc. Med. 1977, 427, 79

- KARPATI G. - CARPENTER S. - MELMED C. - EISEN A.A.
Experimental ischemic myopathy.
J. Neurol. Sci. 1974, 23, 129-161
- KELLY S. - KELLY W.D. - SWIFT H.L.
Serum creatine phospho-kinase in four generations of a muscular dystrophy family.
Amer. J. Clin. Pathol. 1966, 45, 4, 377-380
- KENNETH F. - SWAIMAN M.D. - FRANCIS S. - WRIGHT M.D.
Progressive Muscular Dystrophies.
In : Neuromuscular Diseases of Infancy and Childhood. By Kenneth et Coll.
1970, 165-187, Ed. Ch.Thomas
- KETELSEN V.P. - FREUND-MOLBERT E. - BECKMANN R.
Feinstrukturelle Untersuchungen der Muskulatur bei Duchenne Muskel Dystrophie zur Identifizierung von Konduktorinnen. Die myofibrilläre Degeneration.
Beitr. Path. 1970, 141, 2, 123-141
- KING J.
In : Practical clinical enzymology 1965, 87-91
Published by D. Van Nostrand Co. Ltd.
- KLEINE T.O. - CHLOND H.
Zur enzymatischen Differential diagnose der organbeteiligung bei der progressiven Muskeldystrophie Erb während drei Therapie Versuchen.
Enzym. biol. Clin. 1969, 10, 39-67
- KLEINE T.O. - HÖCKENDORF H. - BARTHELMAI W.
Serum Enzyme Patterns and E.M.G. Findings in Carriers of Progressive Dystrophy.
In : Studies on Neuromuscular Diseases, Proc. Int. Symp. (Giessen 1973)
Ed. by K.Kunzel and J.E.Desmedt 1975, 74-78
- KLOEPFER H.W. - TALLEY C.
Autosomal recessive inheritance of Duchenne type muscular dystrophy.
Ann. Hum. Genet. 1958, 22, 138-143
- KONDO K. - TSUBAKI T.
Abortion programme in Duchenne muscular dystrophy in Japon.
Lancet 1973, 7802, 543
- KOPEK J. - HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I.
Histogram of muscle potentials recorded automatically with the aid of the averging computer "ANOPS".
Electromyography 1969, 2, 371-382

KOSSMANN R.J. - PETERSON D.C. - ANDREWS H.L.

Studies in neuromuscular disease : I- Total body potassium in muscular dystrophy and related diseases.

Neurology 1965, 15, 855-865

KOSTAKOW S. - DERIX F.

Familienforschung in einer muskeldystrophischen Sippe und die Erbprognose ihrer Mitglieder.

Dtsch. Arch. Klin. Med. 1937, 180, 585-606

KOWALESKI S. - ROTTHAUWE H.W. - MÖLBERT E. - MUMENTHALER M.

Female carriers of muscular dystrophy.

Lancet 1966, 1, 1216-1217

KRYSCHOWA N. - ABOWJAN W.

Zur frage der heredität der Pseudo-hypertrophie Duchenne.

Z. Ges. Neurol. Psych. 1934, 150, 421-426

KUGELBERG E. - WELANDER L.

Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy.

Arch. Neurol. Psy. 1956, 75, 500-509

KUNZE D. - REICHMANN G. - EGGER E. - LEUSCHNER G. - ECKHARDT H.

Erythrozytenlipide bei Progressiver Muskel Dystrophie.

Clin. Chim. Acta 1973, 43, 333-341

LAFAIR J. - MYERSON R.

Alcoholic myopathy with special reference to the significance of creatine phosphokinase.

Arch. Intern. Med. 1968, 122, 417-422

LAMY M. - GROUCHY J. de

L'hérédité de la myopathie (formes basses).

J. Génét. Hum. 1954, 3, 4, 219-261

LANARI A. - GONZALES-PEREZ M. - SEMENIUK G.B.

Increased levels of serum creatine phosphokinase after transient limb ischaemia in patients with muscular dystrophy.

Lancet 1970, 1, 217-218

LARSON P.F. - PARK D.C.

Creatine kinase activity in the umbilical cord blood of aborted fetuses.

J. Neurol. Sci. 1974, 23, 1, 33-36

LEVENE P.A. - KRISZTELLER L.

Factors regulating the creatine output in man.

Amer. J. Physiol. 1909, 24, 45-65

LEVIN S. - BAENS G.S. - WEIBERG T.

The heart in pseudo-hypertrophic muscular dystrophy.
J. Pediat. 1959, 55, 460

LEVISON H.

Dystrophia musculorum progressiva : clinical and diagnostic
criteria ; inheritance.
Acta Psych. 1951, supp. 76, 1-76

LEYBURN P. - THOMSON W.H.S. - WALTON J.N.

An investigation of the carrier state in the Duchenne type of
muscular dystrophy.
Ann. Hum. Genet. 1961, 25, 41-49

LLOYD R.D. - MAYS C.W. - ZUNDEL W.S. et Coll.

Retention of ingested 83 Rb and 137 Cs by four patients with
Duchenne muscular dystrophy.
In : Cesium Rubidium and Potassium Metabolism : Studies of Muscle-
seeking Radionuclides. Salt lake City, University of Utah Press 1968a, 2.

LLOYD R.D. - ZUNDEL W.S. - MAYS C.W.

Short Caesium Half-times in patients with muscular dystrophy.
Nature 1968b, 220, 1029-1031

LOWENSTEIN A.S. - ARBEIT S.R. - RUBIN I.L.

Cardiac involvement in progressive muscular dystrophy. An electrocar-
diographic and ballistocardiographic study.
American J. Cardiol. 1962, 9, 528-533

LUKAKIK E.

Electrocardiographic studies in female carriers of Duchenne muscular
dystrophy.
J. Neurol. 1975, 209, 4, 279-285

LUMB E.M. - EMERY A.E.H.

Erythrocyte deformation in Duchenne muscular dystrophy.
Brit. Med. J. 1975, 3, 5981, 467-468

LYON M.F.

Gene action in the X-chromosomes of the mouse (Mus Musculus L).
Nature 1961, 190, 372-373

MABRY C.C. - ROECKEL I.E. - MUNICH R.L. - ROBERTSON D.

X-linked pseudohypertrophic muscular dystrophy with a late onset
and slow progression.
New Engl. J. Med. 1965, 273, 1062-1070

- MACCIOTTA A. - COSTA V. - CAO A. - SFORZA F. - SCANO V.
 Studio istologico sul tessuto muscolare dei genitori di un bambino
 con Miodistrophia pelyi-femorale.
 Ann. Italiani di Ped. 1964, 17, 1-11
- MAHONEY M.J. - HASELTINE F.P. - HUBBINJ J.C. - BANKER B.Q. - CASKEY C.T. -
 GOLBUS M.S.
 Prenatal diagnosis of Duchenne's muscular dystrophy.
 The New Eng. J. Med. 1977, 297, 18, 968-973
- Mc COMAS A.J. - SICA R.E.P.
 Muscular Dystrophy : Myopathy or neuropathy ?
 Lancet 1970, 1, 1119
- Mc COMAS A.J. - SICA R.E.P. - CAMPBELL M.J.
 "Sick" motoneurones : a unifying concept of muscle disease.
 Lancet 1971a, 7694, 321-326
- Mc COMAS A.J. - SICA R.E.P. - CURRIE S.
 An electrophysiological study of Duchenne muscular dystrophy.
 J. Neurol. Neurosurg. Psy. 1971b, 34, 461-468
- MANN O. - DELEON A.C.Jr. - PERLOFF J.K. - SIMANIS J. - HERRIGAN F.D.
 Duchenne's muscular dystrophy : The electrocardiogram in female
 relatives.
 Amer. J. Med. Sci. 1968, 255, 376-381
- MANUCCI P.M. - IDEO G. - CAO A. - MACCIOTTA A.
 Gli isoenzimi della lattico-deidrogenasi (L.D.H.) e della transaminasi
 glutammico-ossalacetica (T.G.O.) nel muscolo fetale, adulto et di
 sogette affette da distrofia muscolare progressiva tipo Duchenne.
 Rass. Med. Sarda 1965, 68, 287
- MASTAGLIA F.L. - KAKULAS B.A.
 Regeneration in Duchenne muscular dystrophy : an histopathological
 and histochemical study.
 Brain 1969, 92, 809-818
- MATHESON D.W. - ENGEL W.K. - DERRER E.C.
 Erythrocyte shape in Duchenne muscular dystrophy.
 Neurology 1976, 26, 12, 1182-1183
- MATHESON D.W. - HOWLAND J.L.
 Erythrocyte deformation in human muscular dystrophy.
 Science 1974, 184, 4133, 165-166
- MATHESON D.W. - HOWLAND J.L.
 Erythrocytes in human muscular dystrophy.
 Science 1975, 187, 4175, 454

MATTEI J.F. - GIRAUD F.

La femme une mosaïque physiologique (théorie de Mary Lyon).
Marseille Médical 1974, 111, 1, 39-40

MELTZER H.Y.

Factors affecting serum creatine phosphokinase levels in the general population : the role of race, activity and age.
Clin. Chim. Acta. 1971, 33, 165-172

MELTZER H.Y. - KUNCL R. - CLICK J. - YANG V.

Incidence of z-band streaming and myofibrillar disruptions in skeletal muscle from healthy young people.
Neurology 1976a, 26, 853-857

MELTZER H.Y. - RASTOGIS S. - ELLISON J.

Quantitative histochemical evaluation of normal human skeletal muscle.
Neurology 1976b, 26, 849-852

MAWATARI S. - SCHONBERG M. - OLARTE M.

Biochemical abnormalities of erythrocyte membranes in Duchenne dystrophy.
Adenosine and adenyl cyclase.
Arch. Neurol. 1976, 33, 7, 489-493

MENDELL J.R. - ENGEL W.K. - DERRER E.C.

Duchenne muscular dystrophy : Functional ischemia reproduces its characteristic lesions.
Science 1971, 172, 1143-1145

MENDELL J.R. - SILVERMANN L.M. - VERRIL H.L. - PARKER J.M. - OLSON W.H.

Imipramine-serotonin induced myopathy.
Neurology 1976, 26, 968-974

MENDONCA L.I. - LEVY J.A. - TOCCHIO H. - LEVISKI R.

Mothers of myopathic patients : electrocardiographic tracings.
Abstr. at the 11th World Cong. of Neurology, Intern. Cong. Ser.
Exc. Med. 1977, 427, 263

MIALE T.D. - FRIAS J.L. - LAWSON D.L.

Erythrocytes in human Muscular Dystrophy.
Science 1975, 187, 4175, 453

MILHORAT A.T.

Clinico-genetic aspects of muscular dystrophy.
2nd Intern. Conf. of Human Genetics Rome 1961, p.83

MILHORAT A.T. - GOLDSTONE L.

The carrier state in muscular dystrophy of the Duchenne type.
Identification by serum creatine kinase level.
J. Amer. Med. Ass. 1965, 194, 2, 130-134

MILHORAT A.T. - SHAFIQ S.A. - GOLDSTONE L.

Changes in muscle structure in dystrophic patients, carriers and normal siblings seen by electron microscopy: correlation with levels of serum creatine phosphokinase.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1966, 138, 1, 246-292

MILHORAT A.T. - WOLFF H.G.

Studies in Diseases of muscle : XII- Heredity of Progressive Muscular Dystrophy ; Relationship between Age at Onset of symptoms and clinical course.

Arch. Neurol. Psy. 1943, 49, 641-654

MILLER J.R. - Mc GEER P.L. - NICHOL C.J.

Serum creatine kinase and carrier detection in muscular dystrophy.

Lancet 1962, 2, 201

MILLER S.E. - ROSES A.D. - APPEL S.H.

Scanning Electron Microscopy studies in Muscular Dystrophy.

Arch. Neurol. 1976, 33, 172-174

MINDERHOUD J.M. - TEELKEN A.W. - LEENSTRA-BORSJE H. - OOSTEN J.K.

Cellular hyperactivity to myelin and muscle tissue in man examined with a direct macrophage migration inhibition test : II-Muscle diseases.

Clin. Neurol. Neurosurg. 1974, 77, 3-4, 234-240

MISRA S.S. - BHARGAVA K.P. - SINGH K.S.P.

Serotonin (5-hydroxytryptamin 5HT) content of cerebrospinal fluid in cases of pseudo-hypertrophic muscular dystrophy.

J. Assoc. Phys. (India) 1965, 13, 337-339

MOKRI B. - ENGEL A.G.

Duchenne dystrophy : Electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber.

Neurology. 1975, 25, 12, 1111-1120

MOLBERT E.

Das elektronenmikroskopische Bild des Skelettmuskels bei Dystrophia musculorum progressiva Erb.

Naturwissenschaften 1960, 47, 186-187

MONTGOMERY T.H.

Some observations and considerations upon the maturation phenomena of the females.

Biol. Bull. 1904, 6, 137-158

MOOSA A. - BROWN B.H.

Quantitative electromyography : A new analogue technique for detecting changes in action potential duration.

J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1972a, 35, 216-220

MOOSA A. - BROWN B.H. - DUBOWITZ Y.

Quantitative electromyography : Carrier detection in Duchenne type muscular dystrophy using a new automatic technic.

J. Neurol. Neurosurg. 1972b, 35, 6, 841-844

MORGAN G.

Carrier detection in Duchenne type of muscular dystrophy.

Aust. N. Z. J. Med. 1974, 4/2, 196-197

MORRIS C.J. - RAYBOULD J.A.

Histochemically demonstrable abnormalities in normal skeletal muscle and in muscle from carriers of Duchenne muscular dystrophy.

J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1971, 34, 3, 348-352

MORSE P.F. - HOWLAND J.L.

Erythrocytes from animals with genetic muscular dystrophy.

Nature 1973, 245, 156-157

MOSER H.

Le dépistage des conductrices de D.M.D.

Communication aux Vème Journées du Club Européen de Conseil Génétique Camogli le 1er Octobre 1977

MOSER H. - EMERY A.E.H.

The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy.

Clin. Genet. 1974, 5, 4, 271-284

MOSER H. - MUMENTHALER M. - WIESMAN U.

Biochemische, Histologische und Klinische, Befunde bei Konduktorinnen der progressiven Muskel dystrophie vom typ Duchenne.

Schweiz. Med. Wschr. 1971, 101, 15, 537-542 et 573-578

MOSER H. - VOGT J.

Follow-up study on serum creatine kinase in carriers of Duchenne muscular dystrophy.

Lancet 1974, 7881, 661-662

MOSER H. - WIESMANN U.

Serum-kreatin-kinase und sulfhydryl-konzentration nach ischämischer Arbeitsbelastung der Vorder Arm Muskulatur bei Patienten, und Kunduktorinnen der progressiven Muskel Dystrophie Duchenne.

Klin. Wschr 1971, 49, 8, 488-494

MOSER H. - WIESMANN U. - RICHTERICH R. - ROSSI E.

Progressive Muskeldystrophie. VI- Häufigkeit, Klinik, und Genetik der Duchenne form.

Schweiz. Med. Wschr. 1964, 94, 1610-1621

MUNSAT T.L. - BALOH R. - PEARSON C.W. - FOWLER W.

Ten years experience with serum enzymes in Duchenne muscular dystrophy.
Ex. Med. Int. Cong. Series 1971, 237, 62

MURAKAMI T.

The cardiomyopathy of Duchenne progressive muscular dystrophy : an electrocardiographic pathologic correlative study.

Abstr. of the 11th World Cong. of Neurology, Intern. Cong. Ser.
Exc. Med. 1977, 427, 228

MURPHY D.L. - MENDELL J.R. - ENGEL W.K.

Serotonin and platelet function in Duchenne muscular dystrophy.
Arch. Neurol. 1973, 28, 239-242

MURPHY E.A. - MUTALIK G.S.

The application of Bayesian methods in genetic counselling.
Human Hered. 1969, 19, 126-151

MURPHY E.G. - THOMPSON M.W. - COREY P.N.J. - CONEN P.E.

Varying manifestations of Duchenne muscular dystrophy in a family with affected females.

Muscle. (Proc. Symp. at Faculty of Med., Univ. Alberta). Ed. W.M.Paul, E.E.Daniel, C.M.Kay, G.Monckton New-York 1965, p.529-546

NAGAI T. - SUGITA H. - IINUMA T.A. et Coll.

Body potassium concentrations and rubidium metabolism determined by whole body counting in Duchenne muscular dystrophy and its genetic carriers state.

J. Nuclear Med. 1969, 10, 1-7

NARAYANAN I. - RAO P.R. - BALAKRISHAN S. - SUBRAHMANYAN K.

Muscular dystrophy. II-Serum enzymes in relatives of cases of the Duchenne muscular dystrophy.

Indian J. Med. Res. 1974, 62, 4, 605-611

NICHOL C.J.

Some problems encountered in carrier detection in muscular dystrophy.

In : Muscle (Ed. W.M.Paul, E.E.Daniel, C.M.Kay and G.Monckton) 1965
p.547 - Pergamon Press Oxford.

NIELSEN L. - LUDVIGSEN B.

Improved method for determination of creatine kinase.

J. Lab. Clin. Med. 1963, 62, 159-168

OHNO S. - KAPLAN W.D. - KINOSITA R.

Formation of the sex chromatin by a single X-chromosome in liver cells of rattus norvegicus.

Exp. Cell. Res. 1959, 18, 415-418

OKINAKA S. - KUMAGAI H. - EBASHI S. - SUGITA H. - MOMOI S. - TOYOKURA Y. FUJIE Y.

Serum creatine phosphokinase activity in progressive muscular dystrophy and neuromuscular diseases.

Arch. Neurol. 1961, 4, 5, 520-525

OKINAKA S. - SUGITA M. - MOMOI M. - TOYOKURA Y. - KUMAGAI H. - EBASHI S. - FUJIE V.

Serum creatine phospho kinase and aldolase activity in neuromuscular disorders.

84th Ann. Meeting Amer. Neurol. Ass. Atlantic City 1959

OKINAKA S. - SUGITA H. - MOMOI H. - TOYOKURA Y. - WATANABE T. - EBASHI F. EBASHI S.

Cysteine stimulated serum creatine kinase in health and diseases.

J. Lab. Clin. Med. 1964, 64, 299-305

OLIVER I.T.

A spectrophotometric method for the determination of creatine phosphokinase and myokinase.

Biochem. J. 1955, 61, 1, 116-122

OPIE L.P. - LOCHNER A. - BRINK A.J. - HOMBURGER F. - NIXON C.W.

Oxidative phosphorylation in hereditary myocardiopathy in the Syrian hamster.

Lancet 1964, 2, 1213-1214

PACOLD I. - MORGAN J. - COHEN L.

Absence of differences in platelet dihydroxy phenylalamine (Dopa) oxydase polymorphism in health and Duchenne's muscular dystrophy.

Clin. Genet. 1975, 435-441

PATERSON Y. - LAWRENCE E.F.

Factors affecting serum creatine phosphokinase levels in normal adult females.

Clin. Chim. Acta. 1972, 42, 131-139

PAULSON O.B. - ENGEL A.G. - GOMEZ M.R.

Muscle blood flow in Duchenne type muscular dystrophy, limb-girdle, dystrophy, polymyositis, and normal controls.

J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1974, 37, 685-690

PEARCE G.W. - PEARCE J.M.S. - WALTON J.N.

The Duchenne type muscular dystrophy : histopathological studies of the carrier state.

Brain 1966, 89, 1, 109-120

PEARCE J.M.S. - PENNINGTON R.J.T. - WALTON J.N.

Serum enzyme studies in muscle disease : I-Variations in serum creatine kinase activity in normal individuals.

J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1964a, 27, 1-4

PEARCE J.M.S. - PENNINGTON R.J.T. - WALTON J.N.

Serum enzyme studies in muscle disease: III-Serum creatine kinase activity in relatives of patients with the Duchenne type of muscular dystrophy.

J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1964b, 27, 181-185

PEARSON C.M.

Histopathological features of muscle in the preclinical stages of muscular dystrophy.

Brain 1962, 85, 109-120

PEARSON C.M. - FOWLER W.M. - WRIGHT S.W.

X-Chromosome mosaicism in females with muscular dystrophy.

Proc. Nat. Acad. Sci. 1963, 50, 24-31

PEARSON C.M. - KAR N.C.

Isoenzymes : General considerations and alterations in human and animal myopathies.

Ann. N. Y. Acad. Sci. 1966, 138, 293-303

PERLOFF J.K.

Cardiomyopathy associated with hereditary neuromyopathic disorders.

Mod. Cong. Cardio. Dis. 1971, 40, 23

PERLOFF J.K. - DELEON A.C. - O'DOHERTY D.

The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy.

Circulation 1966, 33, 4, 625-648

PERLOFF J.K. - ROBERTS W.C. - DELEON A.C. - O'DOHERTY D.

The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy.

Amer. J. Med. 1967, 42, 179-188

PFLÄNDLER U. - KÄLIN A.

L'effet sélectif de l'avortement thérapeutique, lorsque les enfants ainsi éliminés sont atteints d'une tare récessive autosomique ou liée au chromosome X.

J. de Génétique Humaine 1972, 20, 2, 135-150

PERRY T.B. - FRASER F.C.

Variability of serum creatine phosphokinase activity in normal and carriers of the gene for Duchenne muscular dystrophy.

Neurology 1973, 23, 2, 1316-1323

PONGRATZ D. - KOPPENWALLNER Ch.

Histochemical and myometric investigations of the morphological differential diagnosis between polymyositis and dystrophic myopathies.

Abstr. of the 11th World Cong. of Neurology, Intern. Cong. Ser.

Exc. Med. 1977, 427, 197-198

- RADU H. - MIGEA S. - TOROK Z. - BORDEIANU L. - RADU A.
Carrier detection in X-Linked Duchenne type muscular dystrophy.
A pluridimensional investigations.
J. Neurol. Sci. 1968, 6, 2, 289-300
- REITMAN S. - FRANKEL S.
Cit   par KING J. dans "Practical Clinical Enzymology" 1965, 87-91.
Publie par D. Van Nostrand Co Ltd Londres
- RESKE-NEILSEN E. - HARMSSEN A.
Electronmicroscopical study of muscle biopsies from healthy young people.
Acta. Pathol. Microbiol. Scand. (A) 1972, 80, 449-467
- RICHTERICH R. - ROSIN S. - AEBI U. - ROSSI E.
Progressive muscular dystrophy. V-The identification of the carrier state in the Duchenne type by serum creatine kinase determination.
Amer. J. Hum. Genet. 1963, 15, 133-154
- ROBERT J.M. - GUIBAUD P.
La dystrophie musculaire progressive infantile.
Monographies de Génétique Médicale. SIMEP Editions 1966 n   1
- ROSALKI S.B.
An improved procedure for serum creatine-phospho-kinase determination.
J. Lab. Clin. Med. 1967, 69, 696
- ROSES A.D.
Identification of Duchenne muscular dystrophy carriers.
Lancet 1976, 2, 7986, 636
- ROSES A.D. - APPEL S.H.
Erythrocyte spectrin peak II phosphorylation in Duchenne muscular dystrophy.
J. Neurol. Sci. 1976, 29, 2-4, 185-193
- ROSES A.D. - HERBSTREITH M.H. - APPEL S.H.
Membrane protein kinase alteration in Duchenne muscular dystrophy.
Nature 1975, 254, 350-351
- ROSES A.D. - NICHOLSON G.A. - HULL K.L. - HARTWIG G.B. - ROE C.A.
Carrier detection in Duchenne muscular Dystrophy pedigrees.
Abstr. of the 11th World Cong. of Neurology, Intern. Cong. Ser.
Exc. Med. 1977a, 427, 228
- ROSES A.D. - ROSES M.J. - MILLER S.A. - HULL K.L.Jr. - APPEL S.H.
Carrier detection in Duchenne dystrophy.
N. Engl. J. Med. 1976, 294, 4, 193-198

ROSES A.D. - ROSES M.J. - NICHOLSON G.A. - ROE C.R.

Lactate deshydrogenase isoenzymes in detecting carriers of Duchenne muscular dystrophy.

Neurology 1977b, 27, 5, 414-421

ROSSI E. - RICHTERICH R. - AEBI U.

Détection des hétérozygotes de la dystrophie musculaire progressive.

Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1962, 113, 54-57

ROTTHAUWE H. - KOWALESKI S.

Klinische und biochemische Untersuchungen bei Myopathien. II-Die Bedeutung der serum-kreatin-phosphokinase und der serum aldolase für die Identifizierung Von Heterozygoten der recessiv x-chromosomalen Formen der progressiven Muskeldystrophie (type III a und b).

Klin. Wschr. 1965a, 43, 150-158

ROTTHAUWE H.W. - KOWALESKI S.

Klinische und biochemische untersuchungen bei myopathien. III-Recessiv X-chromosomale Muskeldystrophie mit relativ gutartigem Verlauf.

Klin. Wschr. 1965b, 43, 158-163

ROTTHAUWE H.W. - KOWALESKI S.

Aktivierung und Alterung der serum-kreatin-phosphokinase.

Klin. Wschr. 1967, 45, 387-389

ROTTHAUWE H.W. - KOWALESKI S.

Identizierung heterozygoter gentragerrinen der rash progredienten recessiv X-chromosomallen muskel dystrophie (type Duchenne).

I-Bestimmung der aktivierten im serum.

Z. Kinderheild 1973, 115, 4, 333-342

ROWLAND L.P.

Pathogenesis of muscular dystrophies.

Arch. Neurol. 1976, 33, 5, 315-321

ROY S. - DUBOWITZ V.

Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy. A comparative study of electron microscopy, light microscopy and serum enzymes.

J. Neurol. Sci. 1970, 11, 1, 65-79

RUDOLPH N. - GROSS R.T.

Creatine phosphokinase activity in serum of newborn infants as an indicator of fetal trauma.

Pediatrics 1966, 38, 1039-1046

SANDBERG A.A. - KOEPF G.F. - CROSSWHITE L.H. - HAUSCHKA T.S.

The chromosome constitution of human marrow in various developmental and blood disorders.

Amer. Human. Genet. 1960, 12, 231

SCHAPIRA F. - DREYFUS J.C.

Modification des isoenzymes de la lactico déshydrogénase musculaire
au cours de l'atrophie expérimentale.
Enzym. Biol. Clin. 1964, 4, 23-30

SCHAPIRA F. - DREYFUS J.C. - SCHAPIRA G. - DEMOS J.

Etude de l'aldolase et de la créatine kinase du sérum chez les mères
de myopathes.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. 1960, 5, 990-994

SCHAPIRA G. - FREZAL J. - DEMOS J. - DREYFUS J.C.

Temps de circulation chez les parents et dans la fratrie des myopathes.
Etude statistique et génétique.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. 1962, 7, 379-390

SCHOTLAND D.L. - BONILLA E.

Duchenne dystrophy, myotonic dystrophy : alterations in muscle plasma
membrane structure.
Abstr. of the 11th World Cong. of Neurology, Intern. Cong. Ser.
Exc. Med. 1977, 427, 229

SCHOTLAND D.L. - BONILLA E. - VAN METER M.

Duchenne dystrophy : alteration in muscle plasma membrane structure.
Science 1977, 196, 4293, 1005-1007

SEITELBERGER F. - WANKO T. - GAVIN M.A.

The muscle fiber in central core disease. Histochemical and electron
microscopy observations.
Acta. Neuropathologica 1961, 1, 223-237

SERRATRICE G. - GASTAUT J.L.

La théorie neurogène de la maladie de Duchenne
Nouv. Press. Méd. 1975, 4, 11, 807

SHAFIQ S.A. - SANDE M.A. - CARRINTHERS R.R.

Skeletal muscle in idiopathic cardiomyopathy.
J. Neurol. Sci. 1972, 15, 3, 303-320

SHAW R.F. - PEARSON C.M. - CHOWDURY S.R.

Statistical characteristics and normal values of four serum enzymes :
Glutamic oxaloacetic-transaminase, glutamic-pyruvic transaminase,
aldolase and creatine phosphokinase.
Enzyme 1966, 6, 10-24

SHY G.M. - ENGEL W.K. - WANKO T.

Central core disease : a myofibrillary and mitochondrial abnormality
of muscle.
Annals of Internal Medicine 1962, 56, 511-520

SIBLEY J.A. - LEHNINGER A.L.

Aldolase in the serum and tissues of tumor bearing animals.
J. Natl. Cancer. Inst. 1949, 9, 303-309

SIDLER A.

Beitrag sur Vererbung der progressiven Muskel dystrophie.
Arch. Klaus. Stift. Vererb. Forsch. 1944, 19, 213-223

SILVERMAN L.M. - MENDELL J.R. - SAHENK Z. - FONTANA M.B.

Significance of creatine phosphokinase isoenzymes in Duchenne dystrophy.
Neurology 1976, 26, 6, 561-564

SIMONSON E.

Differenciación between normal and abnormal in electrocardiography.
St Louis, Mosby, 1961

SIMPSON J. - ZELLWEGER H. - BURMEISTER L.F. - CHRISTEE R. - NIELSEN M.K.

Effect of oral contraceptive pills on the level of creatine phosphokinase with regard to carrier detection in Duchenne muscular dystrophy.
Clin. Chim. Acta. 1974, 52, 219-223

SITZMANN F.C.

Kreatinphosphokinase aktivität im serum bei Säuglingen und Kleinkindern.
Z. Kinderheilk 1967, 99, 48-52

SKYRING A. - Mc KUSICK V.A.

Clinical, genetic and electrocardiographic studies in childhood muscular dystrophy.
Amer. J. Med. Sci. 1961, 242, 534-547

SLUCKA C.

Zmiany elektrokardiograficzne u chorych postępująca dystrofia miesśniowa.
Praca doktorska Warszawa 1964.

SLUCKA C.

The electrocardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy.
Circulation 1968, 38, 933-940

SLUCKA C. - HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ I.

Zmiany elektrokardiograficzne w postępującej dystrofii mięśniowej.
Neurol. Neurochir. Psych. (Pologne) 1965, 15, 685-690

SMITH H.L. - AMICK L.D. - JOHNSON W.W.

Detection of subclinical and carrier state in Duchenne muscular dystrophy.
J. of Pediatrics 1966, 69, 1, 76-79

SMITH I. - THOMSON W.H.S.

Carrier detection in X-linked recessive (Duchenne) Muscular Dystrophy : pyruvate kinase isoenzymes and creatine phospho-kinase in serum and blood cells.

Abstr. of the 11th World Cong. of Neurology, Intern. Cong. Ser.
Exc. Med. 1977, 427, 26

SOBEL B.E. - BRESNAHAN G.F. - SHELL W.E. - YODER R.D.

Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis.
Circulation 1972, 46, 640-648

SOLTAN H.G. - BLANCHARD M.C.

Activity of serum aldolase and lactic dehydrogenase in patients affected with Duchenne muscular dystrophy and their immediate relatives.
J. Pediatr. 1959, 54, 27-33

STEPHENS F.E.

Inheritance of diseases primary in muscles.
Amer. J. Med. 1953, 15, 558-569

STEPHENS F.E. - TYLER F.H.

Studies in disorders of muscle : inheritance of childhood muscular dystrophy in 33 kindreds.
Amer. J. Human. Genet. 1951, 3, 111-125

STEPHENS J. - LEWIN E.

Serum enzymes variations and histological abnormalities in the carrier state of Duchenne dystrophy.
J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1965, 28, 104-108

STEVENSON A.C.

Muscular dystrophy in Northern Ireland. I-An account of the condition in fifty-one families.
Ann. Eugen. 1953, 18, 50-93

STEVENSON A.C.

Muscular dystrophy in Northern Ireland. An account of nine additional families.
Ann. Hum. Genet. 1955, 19, 159-164

SUDHAKARIAN MENON I. - GARDNER-MEDWIN D. - WEIGHTMAN D. - DEWAR H.A.

Fibrinolytic activity in venous blood of patients with muscular dystrophy.
Neurology 1971, 21, 10, 1019-1022

SUGITA H. - TYLER F.H.

Pathogenesis of muscular dystrophy.
Trans. Ass. Amer. Phy. 1963, 76, 231

SWAIMAN K.F. - AWAD E.A.

Creatine phosphokinase and other serum activity after controlled exercise.
Neurology 1964, 14, 977-980

SWASH M. - FOX K.P.

The pathology of the muscle spindle in Duchenne muscular dystrophy.
J. Neurol. Sci. 1976, 29, 1, 17-32

SZASZ G. - BUSCH E.W. - FAROHS H.B.

Serum kreatinkinase. I-Methodische erfahrungen and Normalwerte mit einem neuen handel sübliechen test.
Deutsch. Med. Wschr. 1970, 95, 829-835

TAKAHASCHI K. - SCHUTTA K. - MATSUO B. - TAKAI T. - TAKAO H. - IMURA H.

Serum creatine kinase isoenzymes in Duchenne muscular dystrophy.
Clin. Chim. Acta 1977, 75, 3, 435-442

TANZER M.L. - GILVARG Ch.

Creatine et creatine kinase measurements.
Biol. Chem. 1959, 234, 3201-3204

THOMPSON M.W. - LUDVIGSEN B. - MONKTON G.

Some problems in genetics of muscular dystrophy.
Rev. Can. Biol. 1962, 21, 543-550

THOMPSON M.W. - MURPHY E.G. - Mc ALPINE J.

An assesment of creatine phosphokinase test in the detection of carriers of muscular dystrophy.
J. Pediatr. 1967, 71, 1, 82-93

THOMSON W.H.S.

Observations on the biochemical identification of the carrier state in X-linked muscular dystrophy.
Proc. 4 th Symp. on Research in Muscular Dystrophy 1968a, 298-307

THOMSON W.H.S.

Determination and statistical analyses of the normal ranges for five serum enzymes.
Clin. Chim. Acta. 1968b, 21, 469-478

THOMSON W.H.S.

The biochemical identification of the carrier state in X-linked recessive (Duchenne) muscular dystrophy.
Clin. Chem. Acta. 1969, 26, 207-221

THOMSON W.H.S. - SWEETIN J. - HILDITCH T.E.

Studies on the carrier state in X-linked recessive (Duchenne) muscular dystrophy.
Clin. Chim. Acta 1975, 63, 3, 383-394

TOOP J. - EMERY A.E.H.

Muscle histology in fetuses at risk for Duchenne muscular dystrophy.
Clin. Genet. 1974, 5, 3, 230-233

TYLER F.H. - STEPHENS F.E.

Studies in disorders of muscle : clinical manifestations and inheritance of childhood progressive muscular dystrophy.
Ann. Int. Med. 1951, 35, 169-185

TYRER J.H. - SUTHERLAND J.M.

The primary spino-cerebellar atrophies, and their associated defects, with a study of the foot deformity.
Brain 1961, 84, 289-300

VAN DEN BOSCH J.

Investigations of the carrier state in the Duchenne type muscular dystrophy. Electromyographic findings.
Proc. 2nd Symp. Research. in Muscular Dystrophy.
Pitman London 1963, 23-30

VASSELLA F. - RICHTERICH R. - ROSSI E.

The diagnostic value of serum creatine kinase in neuromuscular and muscular diseases.
Pediatrics 1965, 35, 322-330

VEJAJIVA A. - TEASDALE G.M.

Serum creatine kinase and physical exercise.
Brit. Med. J. 1965, 1, 1653-1654

WAKAYAMA Y.

Electron microscopic study on the satellite cell in the muscle of Duchenne muscular dystrophy.
J. Neuropath. exp. Neurol. 1976, 35, 532-540

WALTON J.N.

On the inheritance of muscular dystrophy.
Ann. Hum. Genet. 1955, 20, 1-38

WALTON J.N.

The inheritance of muscular dystrophy : further observations.
Ann. Hum. Genet. 1956a, 21, 40-58

WALTON J.N.

The inheritance of muscular dystrophy.
1st Cong. Intern. Genet. Hum. Tome V, 1956b, 318

WALTON J.N.

Muscular dystrophy and its relation to the other myopathies.
Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. 1961, 38, 378

WALTON J.N.

Clinical aspects of human muscular dystrophy.

In : Muscular Dystrophy in Man and Animals 1962. Ed. G.H.Bourne and N.Golarz (Kargers, Basle and New-York).

WALTON J.N.

Muscular dystrophy : some recent advances in knowledge.

Brit. Med. J. 1964, 5393, 1271-1274, et 5394, 1344-1348

WALTON J.N.

Diseases of muscle.

Abstr. World Med. 1966, 40, 1

WALTON J.N.

Carrier detection in X-linked muscular dystrophy.

J. Genet. Hum. 1969, 17, 3-4, 497-510

WALTON J.N.

Disorders of voluntary muscle.

3rd Edition 1974, Ed. by Churchill Livingstone.

WALTON J.N. - GARDNER MEDWIN D.

Muscular Dystrophy and Myotonic Disorders.

In : Disorders of Voluntary Muscle. By Walton J.N., third edition 1974, pp. 561-613, Ed. by Churchill Livingstone.

WALTON J.N. - GARDNER-MEDWIN D. - HUDGSON P.

Carrier detection in the Duchenne type of muscular dystrophy.

In : Progress in Neuro-Genetics. Proc. of IIth Intern. Cong. of Neuro-Genetics and Neuro-Ophtalmology, Montréal 1967, vol.1, 111-122. Ed. A.Barbeau and J.R.Brunette ICS 175, Exc. Med. 1969

WALTON J.N. - PENNINGTON R.J.T.

Studies on human muscular dystrophy with particular reference to methods of carrier detection.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1966, 138, 315-328

WARLAMIDIS J. - LUDWIG O.

Hers muskelbeteiligung bei der Erbschen Krankheit.

Wien. Z. inn Med. 1966, 47-168

WARNER-KLOEPFER H. - EMERY A.E.H.

Genetic aspects of neuromuscular disease.

In : Disorders of Voluntary Muscle. By Walton J.N., third edition 1974, pp. 852-885, Ed. by Churchill Livingstone.

WEBB J.N.

Muscular dystrophy and muscle cell death in normal foetal development.

Nature 1974, 252, 5480, 233-234

WIEME R.J. - HERPOL J.E.

Origin of the lactate deshydrogenase isoenzyme pattern found in the serum of patients having primary muscular dystrophy.
Nature 1962, 194, 287-288

WIESMANN U. - COLOMBO J.P. - ADAM A. - RICHTERICH R.

Determination of cysteine activated creatine kinase in serum.
Enzym. Biol. Clin. 1966, 7, 266-284

WIESMANN U. - MOSER H. - RICHTERICH R. - ROSSI E.

Progressive Muskeldystrophie. VII-Die erfassung von heterozygoten der Duchenne Muskel dystrophie durch Messung der serum kreatin-kinase unter lokalisierter arbeitsbelastung in Anoxie.
Klin.Wschr. Dtsch 1965, 43, 19, 1015-1022

WILLINSON R.G.

A method of measuring motor units activity in human muscle.
Proc. of the 3th Symp. on Research in Muscular Dystrophy
1965, 285-300 Pitman London.

WILLINSON R.G.

The problems of detecting carriers of Duchenne muscular dystrophy by quantitative EMG.
Proc. 4th Symp. on Research in Muscular Dystrophy.
Pitman London 1968, 443-446

WILSON K.M. - EVANS K.A. - CARTER C.O.

Creatine Kinase levels in women who carry genes for three types of muscular dystrophy.
Brit. Med. J. 1965, 1, 750-753

WORTHY E. - WHITEHEAD P. - GOLDBERG D.M.

Advantages and limitations of a simplified colorimetric assay for ATP : creatine phosphotransferase activity of human serum.
Enzym. Biol. Clin. 1970, 11, 193-210

WRIGHT T.L. - O'NEIL J.A. - OLSON W.H.

Abnormal intrafibrillar monoamines in sex-linked muscular dystrophy.
Neurology 1973, 23, 510-517

WYATT P.R. - COX P.R.

Duchenne's Muscular Dystrophy : Studies in cultured fibroblasts.
Lancet 1977, 22, 172-174

YU M.K. - WRIGHT T.L. - DETTBARN W.D.

Pargylin induced myopathy with histochemical characteristics of Duchenne muscular dystrophy.
Neurology 1974, 24, 1, 237-244

- ZATZ M. - FROTA-PESSOA O. - LEVY J.A. - PERES C.A.
Creatine phosphokinase (CPK) activity in relatives of patients with X-linked muscular dystrophies : a Brazilian study.
J. Genet. Med. 1976, 24, 2, 153-168
- ZATZ M. - FROTA-PESSOA O. - PERES C.A.
Use of normal daughter's CPK levels in the estimation of heterozygosity in X-linked Muscular Dystrophies.
Hum. Hered. 1975, 25, 5, 354-359
- ZATZ M. - LEVISKY R.B. - LEVY J.A. - VALENTE B.O. - GIANOTTI M. - FROTA-PESSOA O.
Clinical symptoms in a female carrier of Duchenne muscular dystrophy.
J. Genet. Hum. 1973, 21, 4, 297-305
- ZELLWEGER H. - ANTONIK A.
Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy.
Pediatrics 1975, 55, 1, 30-34
- ZELLWEGER H. - HANSON J.W. - MARKOWITZ E.
Age and sex dependent differences of serum enzymes in normal controls.
Proc. Int. Cong. Muscle disease - Milan 1969, Exc. Med. 1970, 445-449
- ZELLWEGER H. - IONASESCU V. - CONWAY T.W.
Über Muskeldystrophien.
Schweiz. Med. Wschr. 1972, 102, 753-759
- ZELLWEGER H. - IONASESCU V. - SIMPSON J. - WAZIRI M. - ANTONIK A.
Screening of the newborn for Duchenne muscular dystrophy.
Brit. Med. J. 1975, 3, 5986, 767
- ZIERLER K.L.
Movement of aldolase from excised rat diaphragma.
Amer. J. Physiol. 1956, 185, 1, 1-11
- ZIERLER K.L.
Diffusion of aldolase from rat skeletal muscle. An index of membrane permeability.
Amer J. Physiol. 1957, 190, 201-205
- ZIERLER K.L.
Muscle membrane as a Dynamic structure and its Permeability to aldolase.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1958, 75, 227-234
- ZUCKERMANN L. - ST CLAIR K. - BOWDEN R.M.
Effects of hexahydrocoenzyme Q4 on murine muscular dystrophy.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1968, 129, 794-796

- TABLE DES MATIERES -
=====

	Pages
AVANT-PROPOS.....	1
L'ETUDE DE LA LITTERATURE :	
Chapitre I : Généralités.....	3
Conclusion du chapitre.....	13
Chapitre II : Les manifestations cliniques chez les conductrices de D.M.D.....	15
Conclusions.....	22
Chapitre III : L'étude des enzymes.....	23
Conclusions.....	37
Chapitre IV : L'étude électrique du muscle.....	39
Conclusions.....	44
Chapitre V : L'électrocardiogramme.....	45
Conclusions.....	48
Chapitre VI : La biopsie musculaire.....	50
Conclusions.....	65
Chapitre VII : Les diverses autres études.....	66
Conclusions.....	72
Chapitre VIII : Les polyinvestigations.....	73
Chapitre IX : Les problèmes génétiques posés par certaines constatations.....	76
Chapitre X : Le conseil génétique dans la D.M.D. : réalisation pra- tique, conséquences bénéfiques, limites et améliorations	81
Conclusions.....	86

Chapitre XI	: Eléments de pathogénie concernant la D.M.....	87
-------------	---	----

L'ETUDE DE NOTRE SERIE :

Chapitre XII	: Présentation de l'étude de notre série.....	92
Chapitre XIII	: L'étude de l'examen clinique dans notre série.....	97
	Conclusions.....	101
Chapitre XIV	: L'étude de la C.P.K. sérique dans notre série.....	102
	Conclusions.....	109
Chapitre XV	: L'étude de l'E.M.G. dans notre série.....	110
	Conclusions.....	115
Chapitre XVI	: L'étude histologique de notre série.....	116
	Conclusions.....	131
Chapitre XVII	: Conclusions de l'étude de notre série : les monoinvesti- gations, les polyinvestigations, et leur intérêt dans le dépistage des conductrices.....	133
	Conclusions.....	145

LE CONSEIL GENETIQUE :

Chapitre XVIII	: Le conseil génétique tel que nous l'envisageons actuellement.....	147
Chapitre XIX	: Le conseil génétique dans l'avenir.....	151
	Conclusions.....	153

CONCLUSIONS.....	154
------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE.....	156
--------------------	-----

